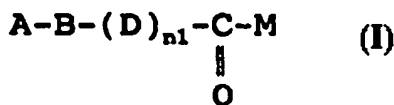




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 213/80, 213/82, 231/12, 231/14, 241/42, 241/44, 253/06, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 409/14, 413/04, 417/04, A61K 31/40, 31/415, 31/44, 31/47, 31/495, 31/53, 31/535, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/02244</p> <p>(43) 国際公開日 1997年1月23日(23.01.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01782</p> <p>(22) 国際出願日 1996年6月27日(27.06.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/166004 1995年6月30日(30.06.95) 特願平8/141433 1996年6月4日(04.06.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 菊池浩一(KIKUCHI, Kouichi)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市東若松町3376-1 ガーデンヒルズ久松302 Ibaraki, (JP) 田上克也(TAGAMI, Katsuya)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市乙戸南2-13-2 Ibaraki, (JP) 吉村寛幸(YOSHIMURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代5-9-34 Ibaraki, (JP) 日比滋樹(HIBI, Shigeki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮2-6-1 メイポールフラット102 Ibaraki, (JP) 永井光雄(NAGAI, Mitsuo)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮4-6-3-511 Ibaraki, (JP)</p>	<p>阿部信也(ABE, Shinya)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市さくら台2-26-8 Ibaraki, (JP)</p> <p>沖田 真(OKITA, Makoto)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代3-23-1-309 Ibaraki, (JP)</p> <p>飛弾隆之(HIDA, Takayuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市東新井34-6</p> <p>グリーンパレス中山202 Ibaraki, (JP)</p> <p>東 聖子(HIGASHI, Seiko)(JP/JP) 〒179 東京都練馬区平和台1-25-21 Tokyo, (JP)</p> <p>徳原直紀(TOKUHARA, Naoki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日4-19-13 紫山寮309 Ibaraki, (JP)</p> <p>小林精一(KOBAYASHI, Seiichi)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市中高津2-10-26 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: **HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME**

(54)発明の名称 ヘテロ環含有カルボン酸誘導体及びそれを含有する医薬

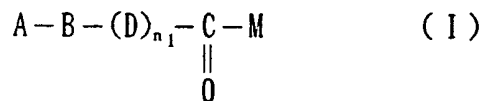


(57) Abstract

Heterocyclic carboxylic acid derivatives represented by general formula (I) or physiologically acceptable salts thereof: wherein A is a heteroaryl group which has at least one nitrogen atom and may be substituted, or the like; B is heteroarylene, -CONH-, -CR⁶=CR⁷- (R⁶ and R⁷ being each H, lower alkyl or the like) or the like; D is arylene, heteroarylene or the like; n₁ is 0 or 1; and M is hydroxyl, lower alkoxy or the like, which are novel retinoid-related compounds substituting for retinoic acid and useful as a preventive or remedy for various diseases.

(57) 要約

この発明は、一般式 (I) で表されるヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はそれらの生理的に許容される塩であり、レチノイン酸に代わる新たなレチノイド関連化合物として様々な疾病に対する予防、治療薬を提供する。



〔式中、Aは少なくとも1個の窒素原子を有し、置換基を有してもよいヘテロアール基等、Bはヘテロアリーレン基、-CONH-基、又は-CR⁶=CR⁷- (R⁶及びR⁷はH、低級アルキル基等) で表される基等、Dはアリーレン基、ヘテロアリーレン基等、n₁は0又は1、Mは水酸基、低級アルコキシ基等を示す。〕

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	ガボン	LT	リトアニア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GE	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GN	ギニア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BH	バーレーン	IE	アイルランド	MD	モルドバ共和国	TD	チャド
BR	ブラジル	IL	イスラエル	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	MK	マケドニア共和国	TH	タイ
CA	カナダ	IT	イタリア	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MN	モンゴル	TR	トルコ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

ヘテロ環含有カルボン酸誘導体及びそれを含有する医薬

〔産業上の利用分野〕

本発明はヘテロ環含有カルボン酸誘導体及びヘテロ環含有カルボン酸誘導体を含有する医薬に関する。

〔従来技術〕

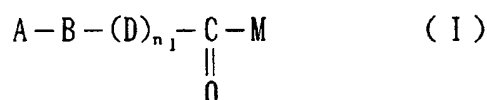
レチノイン酸はヒト及びほ乳類動物の成長や生命維持に必須の物質である。個体発生時には形態形成因子として、また、成体においても細胞の分化、増殖に対して多岐にわたる作用を有することが知られている。例えば表皮においては角質化反応、毛髪形成や皮脂腺機能等に関与し、結合組織においては骨、軟骨代謝に、免疫系では免疫機能調節、神経系では神経細胞の分化、血液系では血球細胞の分化、増殖、その他脂質代謝、鉍質代謝や基礎代謝等に関与することが知られている。これらレチノイン酸の多彩な生理作用は、細胞の核内に存在するレチノイドレセプター（RARs、RXRs）ファミリーを介しての転写活性化因子の発現調節、ホルモンの分泌や標的臓器での機能の調節、EGFレセプター、TGF α などの増殖因子の発現調節、コラゲナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子やチロシンキナーゼなどの酵素の発現調節さらにはIL-6などのサイトカインの産生の調節など、各種多様の制御機構により発揮される。

近年、これらのレチノイン酸の生理作用と様々な病態との関連性が次第に明らかとなり、特に急性前骨髄性白血病等に代表されるある種の癌ではオールトランスレチノイン酸による分化誘導療法が新たな癌の治療法として注目を集めている。

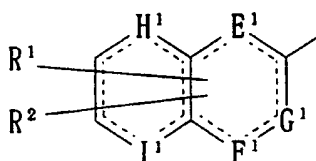
しかしながら、レチノイン酸においてはP 4 5 0誘導に基づく耐性の出現や、蓄積性に基づく副作用の発現など種々の問題点が明らかになりつつある。このような状況から、様々な疾病に対する予防、治療薬としてレチノイン酸に代わる新たなレチノイド関連化合物の開発の必要性は大きい。

〔本発明の開示〕

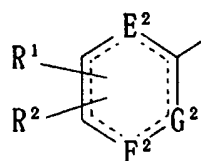
本発明は、一般式（I）で表されるヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩を提供するものである。



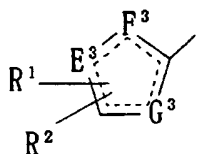
〔式中、Aは式(i), (ii), (iii)又は(iv)〕



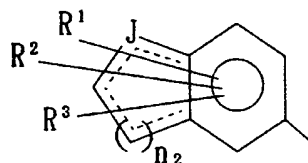
(i)



(ii)



(iii)

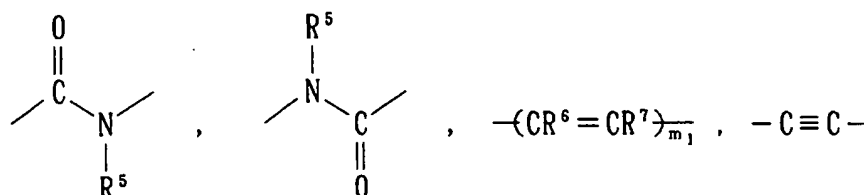


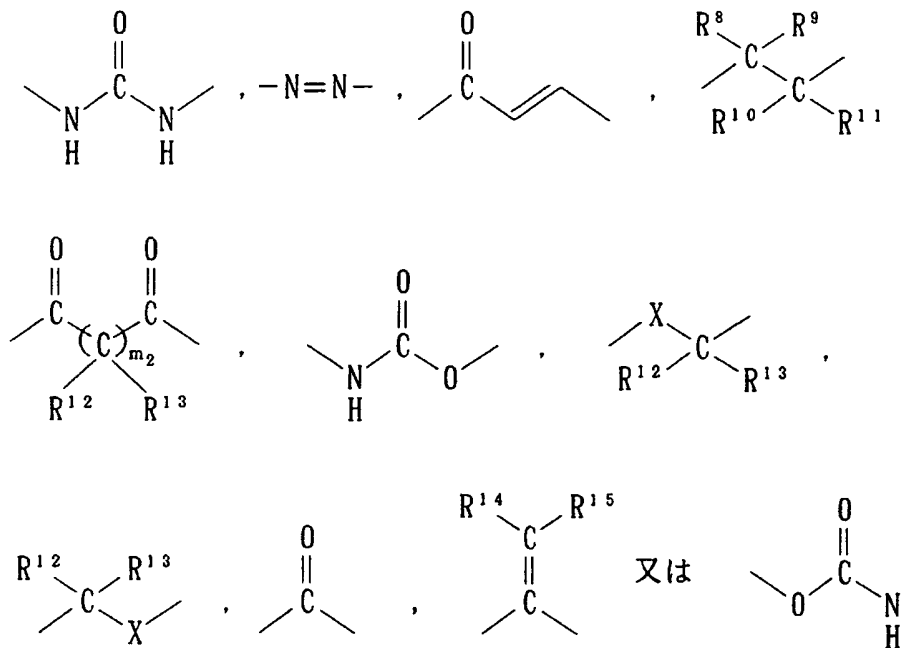
(iv)

〔式中、E¹, F¹, G¹, H¹, I¹, E², F², G², E³, F³又はG³は同一又は相異なって、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子、炭素原子又は硫黄原子を意味する。Jは置換基を有していてもよい窒素原子を意味する。但し、(i)環において、E¹, F¹, G¹, H¹, I¹がすべて置換基を有していてもよい炭

素原子である場合、(ii)環において、E²、F²、G²がすべて置換基を有していてもよい炭素原子である場合、(iii)環において、E³、F³、G³がすべて置換基を有していてもよい炭素原子である場合は除くものとする。R¹、R²及びR³は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、置換基を有してもよいアリールオキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいアリールアルキル基、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有してもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、又はR¹とR²とが一緒になって形成する置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示し、該シクロアルキレン基を構成する炭素原子は硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は>NR⁴(R⁴は水素原子又は低級アルキル基を示す。)で置換されていてもよい。n₂は1～3の数を示す。)で表される基を示す。

Bは置換基を有してもよいヘテロアリーレン基、置換基を有してもよいアリーレン基、あるいは式





(式中、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^6 及び R^7 は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子を示す。 m_1 は1～3の数を示す。 m_2 は0～2の数を示す。 $\text{R}^8\sim\text{R}^{15}$ は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 X は酸素原子、硫黄原子又は $>\text{NR}^4$ (R^4 は前記の意味を示す。)を示す。)で表される基を示す。

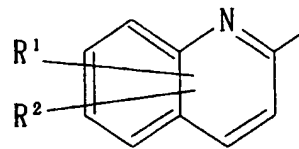
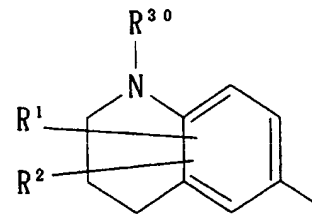
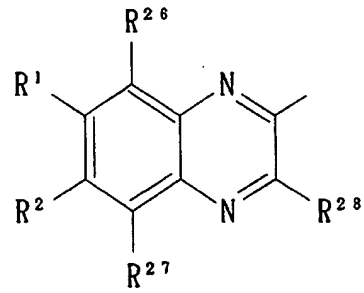
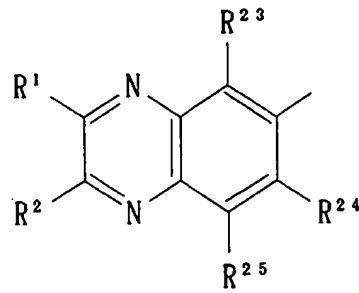
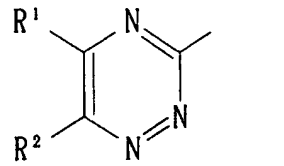
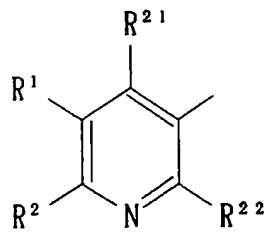
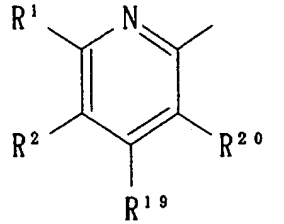
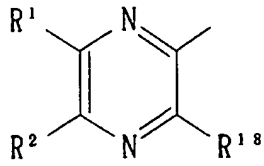
Dは置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基、又は式 $-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$ (式中、 R^6 及び R^7 は前記の意味を示す。)で表される基を示す。

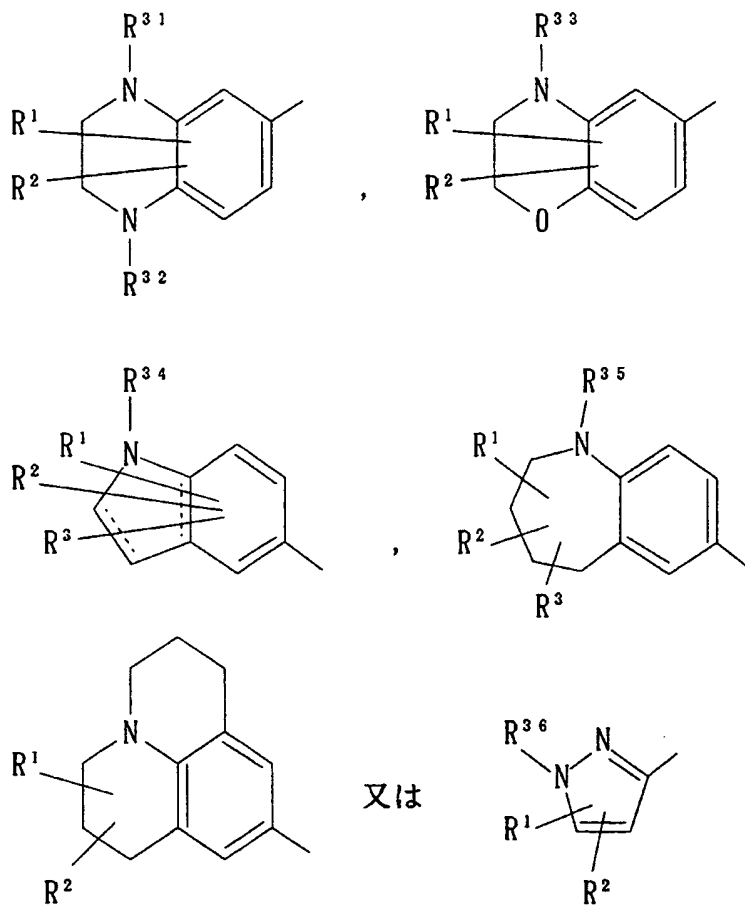
n_1 は0又は1を示す。

Mは水酸基、低級アルコキシ基又は式 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (式中 R^{16} 及び R^{17} は同一又は異なって、水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は R^{16} 及び R^{17} が結合している窒素原子と一緒に形成する酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい環を示す)で表される基を示す。

..... は単結合又は二重結合を示す。]

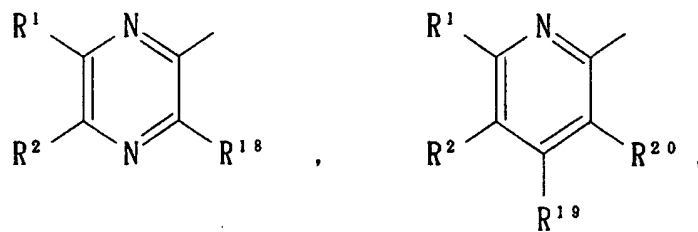
一般式 (I) の定義において、Aで示される基としては、

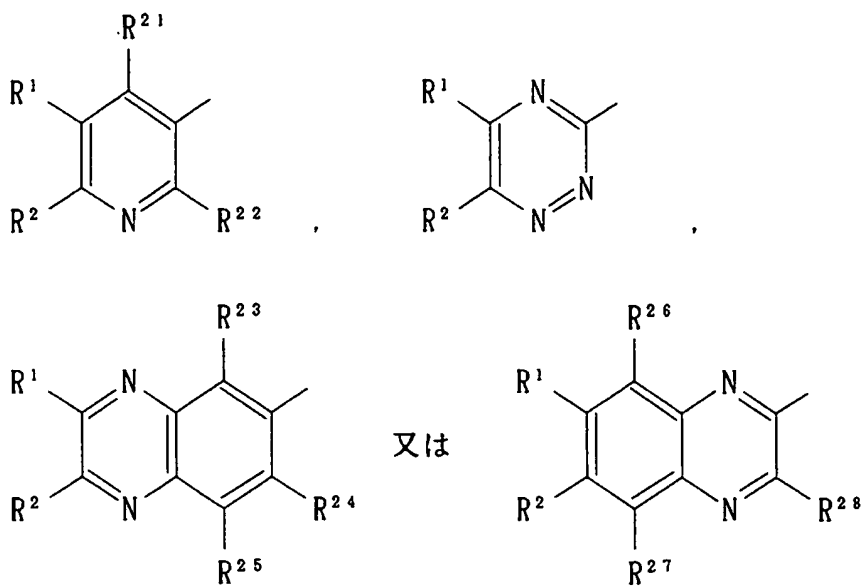




(式中、 R^1 及び R^2 は前記の意味を示し、 $R^{18} \sim R^{36}$ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示す。)

で表される基が挙げられ、これらの中では



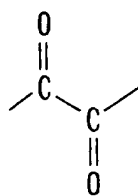


(式中、R¹、R²及びR²¹～R²⁸は前記の意味を示す。)

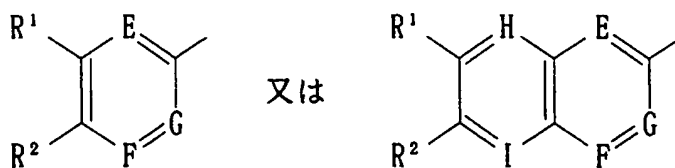
で表される基が好ましい。

また、Bで示される基としては、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基、式-CONH-で表される基、又は式-CR⁶=CR⁷- (式中、R⁶及びR⁷は前記の意味を示す。)で表される基が好ましい。

上記定義において、Bは、式



で表される基を含み、Dは、式-(CR⁶=CR⁷)_m- (式中、R⁶、R⁷及びm₁は前記の意味を示す。)で表される基を含み、Aは、式



(式中、 R^1 、 R^2 は前記の意味を示し、E、F、G、H、Iは同一又は異なって、置換基を有してもよい窒素原子又は炭素原子を示し、少なくとも1個は窒素原子である。)

で表される基を含む。

一般式(I)の定義における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 で示されるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。また、 R^1 ~ R^3 で示される置換基を有してもよい低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、アミル基、イソペンチル基、ネオペンチル基などを意味し、これらの基が有してもよい置換基とは、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-NR^{40}R^{41}$ (式中 R^{40} 及び R^{41} は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基を示す。)等を意味する。これらのうち好ましい基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などをあげることができる。また R^4 ~ R^6 で示される低級アルキル基とは、前記の低級アルキル基を意味する。

R^1 ~ R^3 で示される置換基を有してもよいシクロアルキル基とは、置換基を有してもよいシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等を意味し、これらの基が有してもよい置換基とは、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-NR^{40}R^{41}$ (式中 R^{40} 及び R^{41} は前記と同じ意味を示す。)等を意味する。これらの置換基の中でメチル基、エチル基、イソプロピル基等の低級アルキル基、メトキシ基、エトキシ基等

の低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子等が好ましい。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよい低級アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基などを意味し、これらが前記置換基を有してもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基とは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基など炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基などをいい、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいアリアル基とは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などをいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有してもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいヘテロアリアル基とは、ピリジル基、チアゾール基、オキサゾール基、ピリミジル基、ピロール基、ピラゾール基、イミダゾール基、フリル基、チエニル基など複素環から誘導された基をいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有していてもよいアリアルオキシ基とは、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基などをいい、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいヘテロアリアルオキシ基とは、ピリジルオキシ基、チアゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピロールオキシ基、ピラゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などをいい、これらの基が前記置換基を

有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基とは、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロヘプチルエチル基などのシクロアルキルアルキル基をいい、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいアリールアルキル基とは、フェニルメチル基、フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルメチル基、2-ナフチルエチル基などをいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有してもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基とは、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チアゾリルメチル基、チアゾリルエチル基、オキサゾリルメチル基、オキサゾリルエチル基、ピリミジルメチル基、ピリミジルエチル基、ピロールメチル基、ピロールエチル基、ピラゾリルメチル基、ピラゾリルエチル基、イミダゾリルメチル基、イミダゾリルエチル基、フリルメチル基、フリルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエチル基など複素環から誘導された基をいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基とは、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロプロピルエチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、シクロブチルエチルオキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロヘキシルエチルオキシ基、シクロヘプチルメチルオキシ基、

シクロヘプチルエチルオキシ基などのシクロアルキルアルキルオキシ基をいい、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいアリールアルキルオキシ基とは、フェニルメチルオキシ基、フェニルエチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、1-ナフチルエチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルエチルオキシ基などをいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

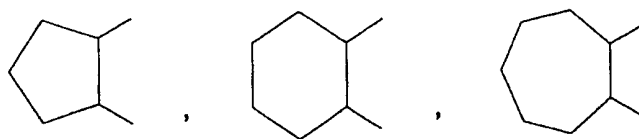
$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいヘテロアリールアルキルオキシ基とは、ピリジルメチルオキシ基、ピリジリエチルオキシ基、チアゾリルメチルオキシ基、チアゾリエチルオキシ基、オキサゾリルメチルオキシ基、オキサゾリエチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピリミジリエチルオキシ基、ピロールメチルオキシ基、ピロールエチルオキシ基、ピラゾリルメチルオキシ基、ピラゾリエチルオキシ基、イミダゾリルメチルオキシ基、イミダゾリエチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、フリリエチルオキシ基、チエニルメチルオキシ基、チエニリエチルオキシ基など複素環から誘導された基をいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいアルケニル基とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分岐状のアルケニル基、例えばエテニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などの二重結合1個を有する基をいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

$R^1 \sim R^3$ で示される置換基を有してもよいアルキニル基とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分岐状のアルキニル基、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などの三重結合1個を有する基を

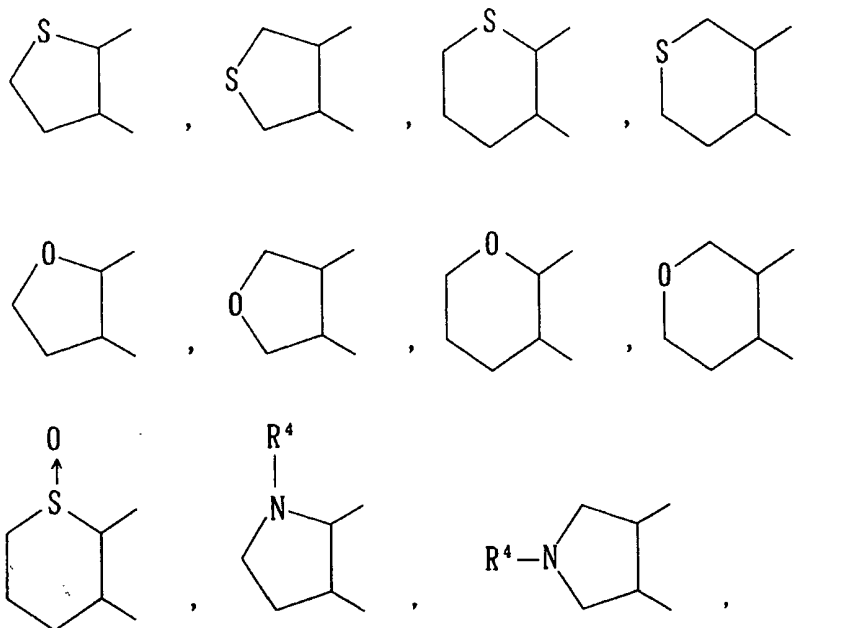
いい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

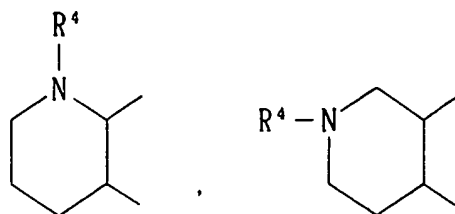
また R^1 と R^2 とが一緒になって形成する置換基を有してもよいシクロアルキレン基とは、5～7員のシクロアルキレン基が好ましく、具体的には次の基が挙げられる。



これらのシクロアルキレン基が置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

さらに、これらのシクロアルキレン基を構成する炭素原子は硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は $>NR^4$ (R^4 は前記の意味を示す。)で置換されていてもよく、具体的には次の基が挙げられる。





(式中、 R^4 は前記の意味を示す。)

これら複素環は、メチル基、エチル基などの低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基などの置換基を有してもよい。

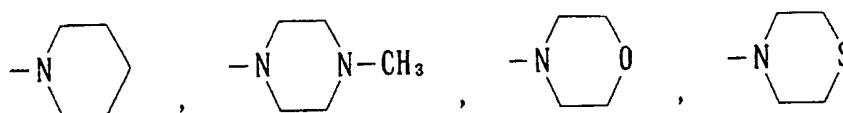
また、B及びDの定義にみられる置換基を有してもよいヘテロアリーレン基とは、ピリジレン基、チアゾレン基、オキサゾレン基、ピリミジレン基、ピローレン基、ピラゾレン基、イミダゾレン基、フリーレン基、チエニレン基など複素環から誘導された2価の基をいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有していてもよいことを意味する。

B及びDの定義にみられる置換基を有してもよいアリーレン基とは、フェニレン基、ナフチレン基などをいい、置換基を有していてもよいとは、これらの基が前記置換基を有してもよいことを意味する。

M、 R^{16} 、 R^{17} にみられる低級アルコキシ基とは、前記 $R^1 \sim R^3$ の定義に見られるものと同様の低級アルコキシ基を意味する。

R^{16} 、 R^{17} の定義にみられるヒドロキシルアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に水酸基を1～3個有しているものを意味する。また、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基とは、上記の低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基を意味する。

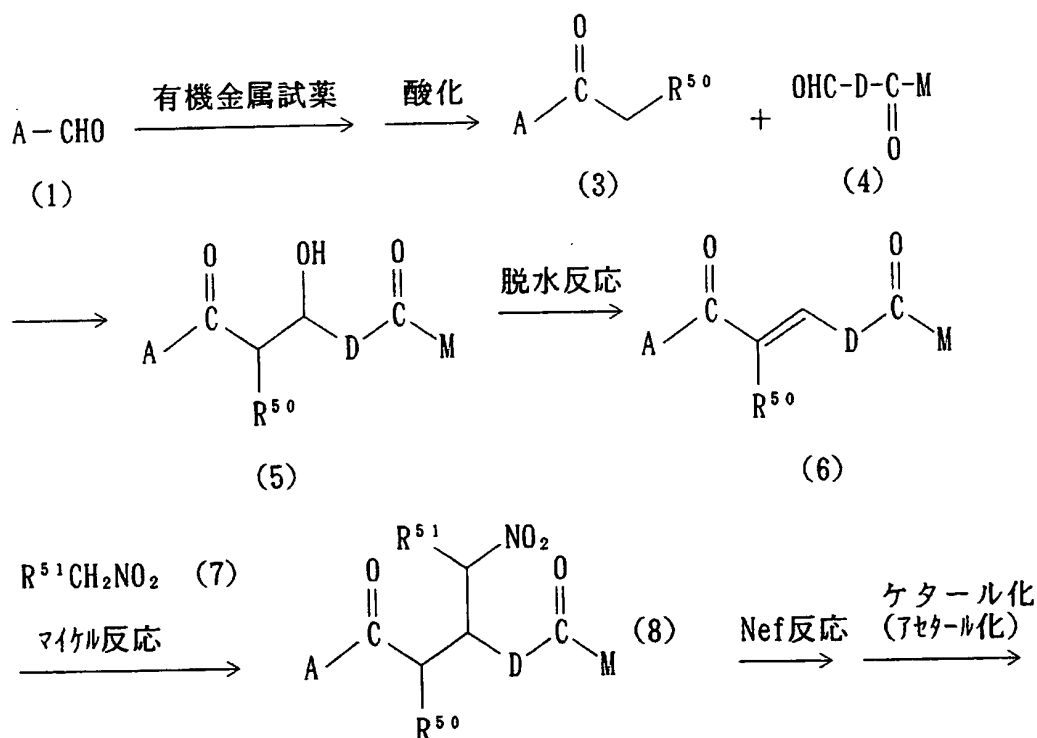
また R^{16} 、 R^{17} の定義中「 R^{16} 及び R^{17} が結合している窒素原子と一緒に形成する酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい環」とは、例えば次のような環をあげることができる。

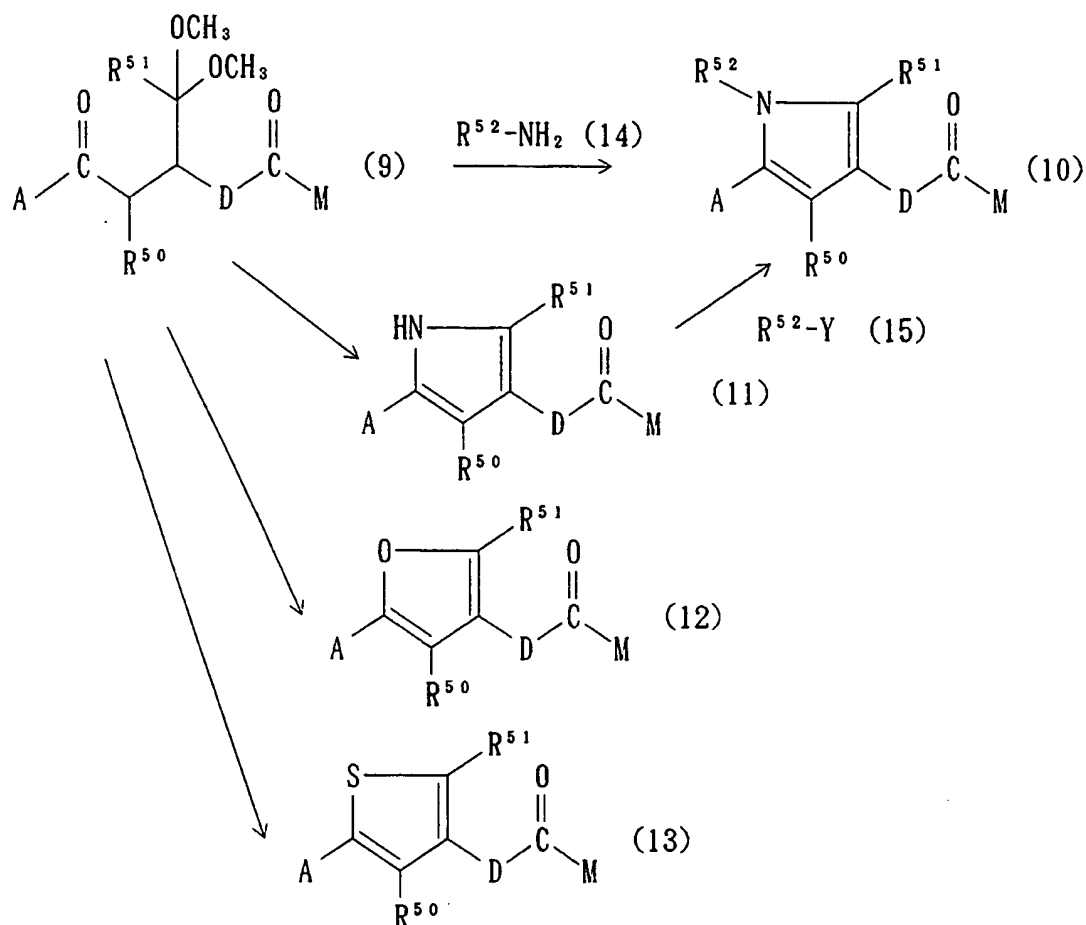


本発明において生理的に許容される塩とは慣用の無毒性塩類であり、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンサルホン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、または例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などをあげることができる。更に Na、K、Ca、Mg などの金属塩をとることもあり、本発明の生理的に認容性の塩に包含される。

次に本発明化合物を得るための代表的な製造方法について述べれば、以下の通りである。

製造方法 1





(式中、A, D, Mは前記の意味を示す。R⁵⁰ 及びR⁵¹ は水素原子又は低級アルキル基を意味する。R⁵² は水素原子、低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基を意味する。Y はハロゲン原子を意味する。)

一般式(3)で示される化合物は、一般式(1)で表されるアルデヒドに有機金属試薬を反応させて得られるアルコール体を酸化することにより得ることができる。アルコール体を得るために用いられる有機金属試薬としてはグリニャール試薬、有機リチウム試薬等があげられ、溶媒にはヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを使用する。反応温度は-78℃～

溶媒の沸点であるが、好ましくは -78°C ～室温である。

酸化反応としては、Swern 酸化、二酸化マンガ酸化、クロム酸酸化などが用いられる。

一般式 (5) で示される化合物はケトン体 (3) に触媒量の塩基の存在下、一般式 (4) で表されるアルデヒドを反応させて得られるアルコール体を酸存在下で脱水反応させて得ることができる。アルコール体を得るために用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリが好ましく、溶媒には、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルフォルムアミドなどを使用する。反応温度は 0°C ～溶媒の沸点であるが、好ましくは 20°C ～ 40°C である。

脱水反応において用いられる酸としては、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、リン酸などがあげられる。溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素などを使用し、 0°C ～溶媒の沸点の反応温度で行う。化合物によっては脱水反応することなく化合物 (5) から直接化合物 (6) を得ることもできる。

次に化合物 (6) を式 (7) で表されるニトロ化合物を溶媒にして (化合物が難溶性の場合には必要に応じてテトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを加え) 触媒量の塩基を作用させることにより化合物 (8) へと導くことができる。用いられる塩基としては、N-ベンジルトリメチルアンモニウム ヒドロキシド、トリエチルアミン、またはジイソプロピルアミンなどがあげられ、 0°C ～溶媒の沸点、好ましくは 0°C ～室温で反応は行われる。

化合物 (9) は、化合物 (8) を Nef 反応、続いてケタール化して得ることができる。ケタール化は、メタノール中で硫酸、塩酸などの鉱酸を加えることにより達成される。反応温度としては -78°C ～溶媒の沸点であるが、好

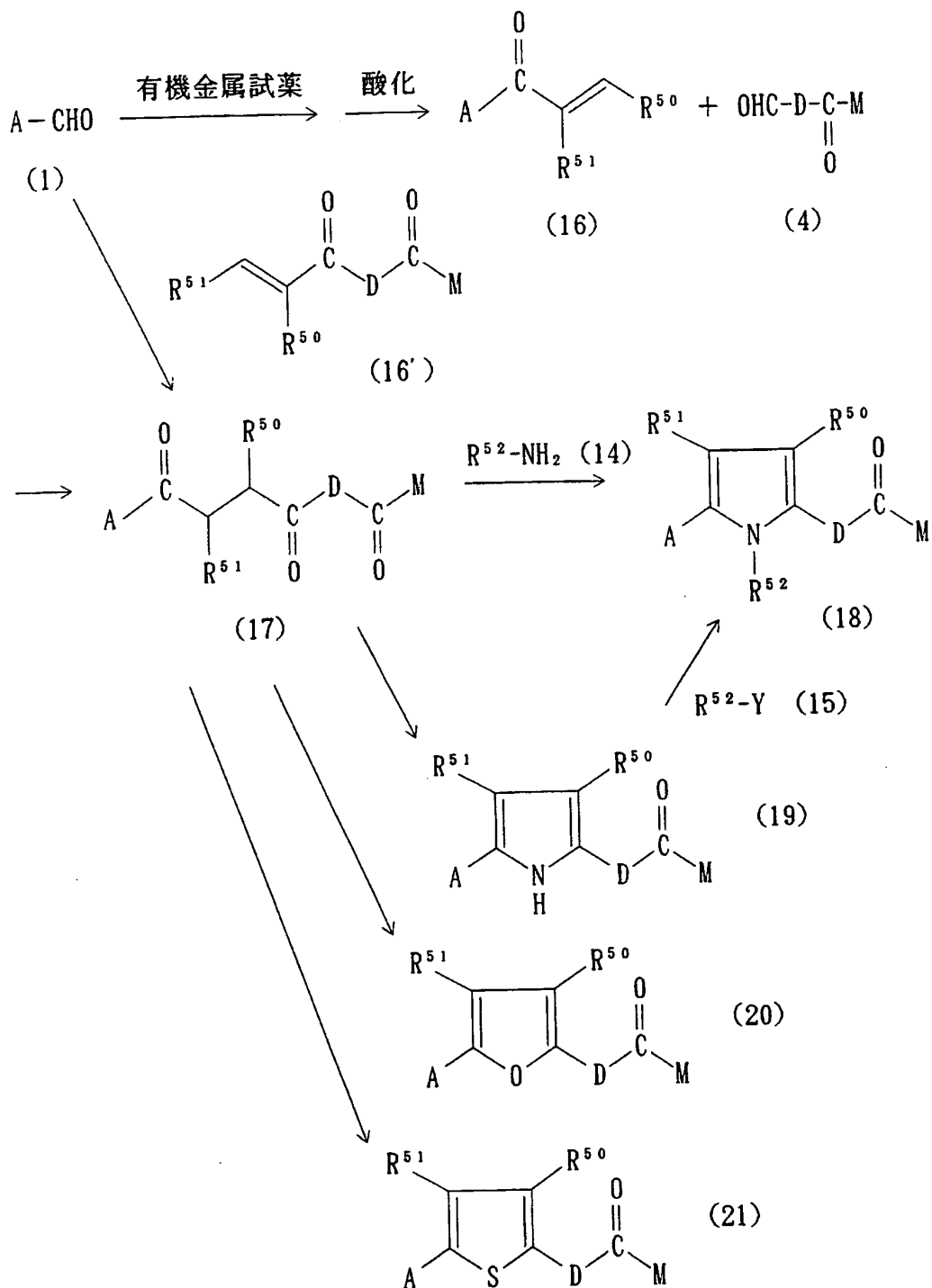
ましくは -40°C ～室温である。

次に化合物(9)に、一級アミン(14)を作用させることによりピロール体(10)が得られる。反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できるが、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが好ましく、これに酸を共存させて反応を進行させる。酸としては、好ましくは脱水剤としても使用される酸、例えば塩酸、硫酸、氷酢酸、ポリリン酸などを共存させて行う。また、氷酢酸などの酸を溶媒として用いても反応を行うことができる。

一方、化合物(9)に酢酸アンモニウム、塩酸アンモニウム、硫酸アンモニウムなどのアンモニウム塩を用いて同様に酸を共存させて反応を行うと、ピロール体(11)が得られる。化合物(10)は化合物(11)に塩基存在下、ハライド(15)を作用させることによっても得ることができる。塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウムや水素化カリウムなどのアルカリ金属化合物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどを用いる。使用する溶媒としてはN,N-ジメチルフォルムアミド、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどがあげられ、反応温度は、 0°C ～溶媒の沸点である。

また化合物(9)に酸を作用させてフラン体(12)へと導くことができる。酸としては硫酸、ポリリン酸などを用い 0°C ～ 100°C の温度で反応は行われる。さらに化合物(9)に硫化物、たとえば五硫化リン、硫化水素などを作用させ、チオフェン体(13)を得ることもできる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、ピリジンなどを用い、反応温度は 0°C ～溶媒の沸点、好ましくは 50°C ～溶媒の沸点である。

製造方法 2



(式中、A, D, M, Y, R⁵⁰, R⁵¹ 及びR⁵² は前記の意味を示す。)

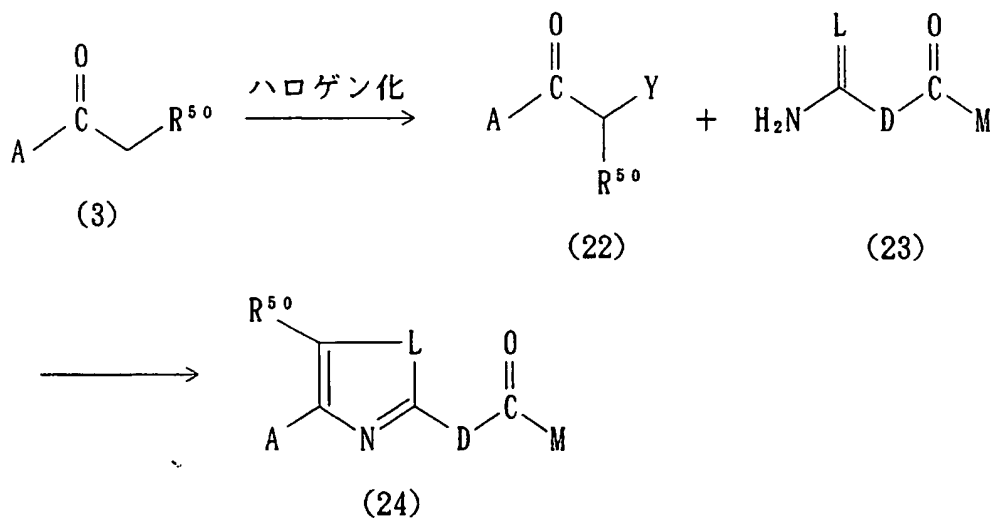
一般式(16)で示される化合物は、製造例1と同様に一般式(1)で表されるアルデヒドに有機金属試薬を反応させて得られるアルコール体を酸化することにより得ることができる。

化合物(17)は、化合物(16)に塩基の存在下、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロライドを用いて、一般式(4)で表されるアルデヒドを反応させることにより得ることができる。塩基としては炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどが用いられ、溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、N,N-ジメチルフォルムアミドなどが好ましい。反応の温度は、室温から溶媒の沸点であるが、好ましくは50°C~溶媒の沸点である。

また、化合物(17)は同様な方法を用いて一般式(1)で表されるアルデヒドと一般式(16')で表される化合物を反応させることにより得られることもできる。

一般式(17)で表されるγ-ジケトンから製造方法1において(9)から、(10)、(12)、(13)へと変換するのと同様の手法により、ピロール体(18)、フラン体(20)、チオフェン体(21)を得ることができる。

製造方法3

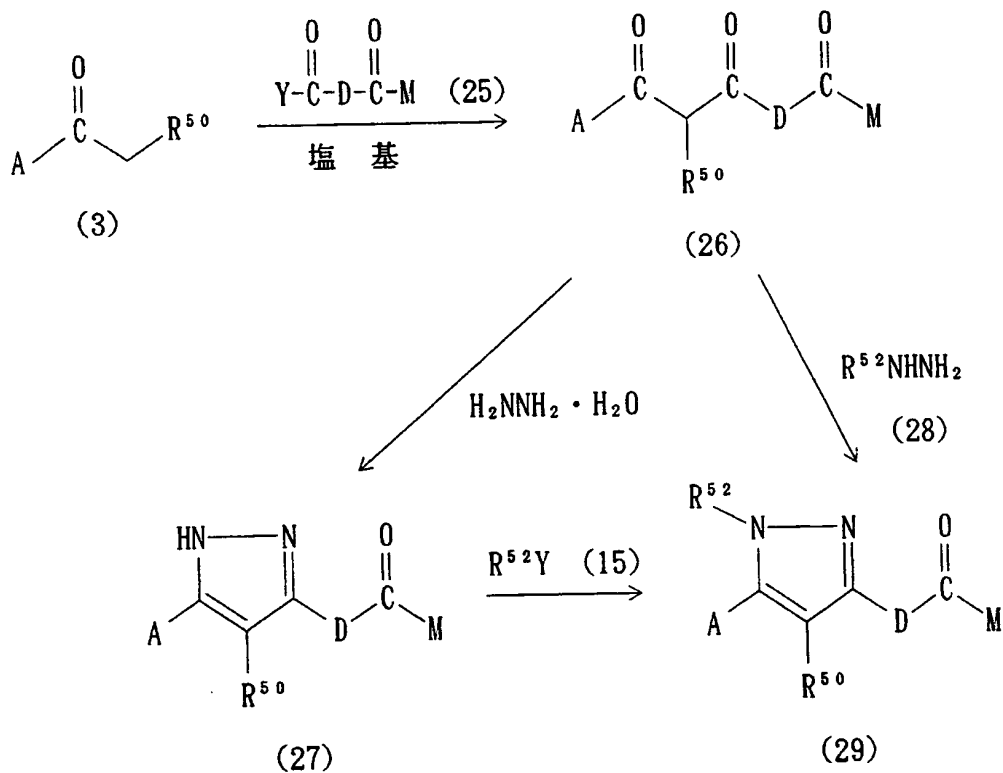


〔式中、A, D, M, Y 及びR⁵⁰ は前記の意味を示す。LはS又は>NR⁵³〕

(R^{53} は水素原子又は低級アルキル基を示す。)を意味する。]

一般式(24)で示されるチアゾールまたはイミダゾール体はケトン体(3)の α 位をハロゲン化し、このハロゲン化物(22)を一般式(23)で表されるチオアミドまたはアミジンと反応させて得ることができる。ハロゲン化試薬としては臭素、臭化銅、N-ブロモサクシイミド、塩素、N-クロロサクシイミド、ヨウ素などがあげられる。複素環化合物への変換はピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルフォルムアミドなどの溶媒中、 0°C ~溶媒の沸点の反応温度で達成される。

製造方法4



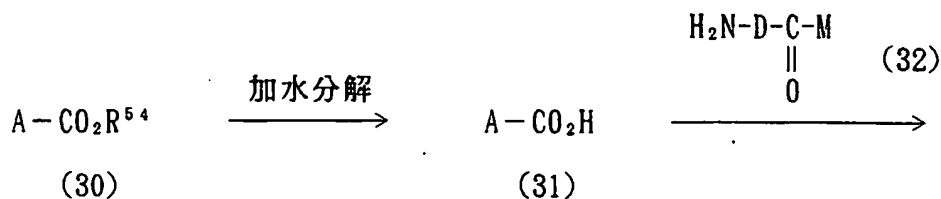
(式中、A, D, M, Y, R^{50} 及び R^{52} は前記の意味を示す。)

一般式(26)で表されるジケトン体は、ケトン体(3)に塩基の存在下、

酸ハロゲン化物 (25) を反応させて得ることができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどがよい結果を与える。本反応の溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系が用いられる。反応温度は -78°C ～溶媒の沸点であるが、好ましくは -78°C ～室温である。

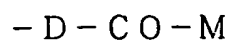
このジケトン体 (26) にヒドラジン水和物を反応させるとピラゾール体 (27) を得ることができる。この反応は脱水剤として使用される塩酸、硫酸、酢酸、ポリリン酸などを加えることにより促進される。反応溶媒としては原則的にヒドラジンと反応しないものならすべて使用でき、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシドなどがあげられる。また、酢酸などの酸を溶媒として用いてもよい。反応温度は 0°C ～溶媒の沸点であるが、好ましくは室温～溶媒の沸点である。また一般式 (28) で表わされるヒドラジンをを用いて同様の反応を行うか、あるいはピラゾール体 (27) を製造方法 1 の方法と同様にハライド (15) と反応させ、同時に生成する異性体を結晶化またはカラムクロマトグラフィーにて分離することによりピラゾール体 (29) を得ることができる。

製造方法 5



で表されるアミン体と反応させることにより得ることができる。

製造方法 1～6 に記載した方法または他の方法により製造した化合物の式



(式中、D及びMは前記の意味を示す。)

で示される基は公知の変換によって式 (I) で示される本発明による他の化合物に変えることができる。

式 $-D-CO-M$ で示される基がカルボアルコキシ基を有する安息香酸エステル体から誘導される基の場合は、アルカリ加水分解によって遊離カルボン酸およびその生理的に認容性の塩に変えることができる。アルカリ加水分解は過剰に用いられる水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリの存在下、メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコールあるいはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどと水との混合物中で室温～溶媒の沸点で行われる。

次に本発明の化合物の効果を詳細に説明するため薬理実験例を示す。

実験例

ヒト前骨髄球性白血病細胞 HL 60 を用いたレセプターバインディングアッセイ

HL60細胞の核内にはオールトランス(all-trans) レチノイン酸に対する受容体 (レチノイン酸レセプター; RAR) が存在する事が知られている (Clara Nervi et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 86, 5854(1989))。そこでHL60の核抽出画分を用いてRARのオールトランス(all-trans)レチノイン酸特異的な結合を求め、またその結合阻害率を測定することにより各化合物のRARへの結合能を調べた。

核抽出画分は以下に示すように調製した。

HL60 5×10^6 細胞を15mlの溶液A (5mMりん酸ナトリウム(sodium phosphate))

(pH 7.4), 10mMモノチオグリセロール(monothioglycerol), 10% (v/v)グリセロール glycerol, 1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル (phenylmethyl sulfonyl fluoride) (PMSF), 10 μ g/mlアプロチニン(aprotinin), 25 μ g/mlロイペプチン(leupeptin))に懸濁し、ホモジナイザーでホモジナイズした後、遠心分離し上清を除去した。得られた沈殿を15 ml の溶液B (10mMトリス-HCl (Tris-HCl) (pH 8.5), 10 mM モノチオグリセロール (monothioglycerol), 10% (v/v)グリセロール(glycerol), 1 mM PMSF, 10 μ g/mlアプロチニン(aprotinin), 25 μ g/mlロイペプチン(leupeptin), 0.4 M KCl)に懸濁し、4 $^{\circ}$ Cで1時間放置した後、超遠心 (100,000xg, 4 $^{\circ}$ C、1時間)を行った。得られた上清を核抽出画分とし、使用時まで-80 $^{\circ}$ Cで冷凍保存した (METHODS IN ENZYMOLOGY. 189 : 248)。

レセプターバインディングアッセイ (Receptor binding assay) は次のように行った。

ポリプロピレン製の96穴プレートに抽出画分 180 μ l とオールトランス (all-trans) レチノイン酸又は化合物の希釈物10 μ l を加え、さらに10nM 3 H-オールトランス (all-trans)レチノイン酸を10 μ l 添加して4 $^{\circ}$ Cで16時間放置した。反応液中に3%チャコール-0.3%デキストラン溶液を加え遠心して遊離の 3 H- オールトランス (all-trans)レチノイン酸を分離した後、上清液のカウントをシンチレーションカウンターによって求めた。200倍過剰量のオールトランス (all-trans)レチノイン酸を添加した時のカウントを非特異的な結合として得られた値から差し引き、RAR への特異的な結合量を求めた。以下に示す化合物は 3 H- オールトランス (all-trans)レチノイン酸の結合を濃度依存的に抑制した。またそれぞれの50%抑制濃度を算出して表1に示した。

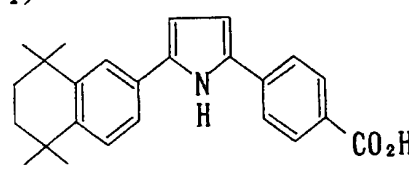
HL60細胞に体する分化誘導作用

ヒト由来前骨髄球性白血病細胞株HL60は、オールトランス(all-trans)レチノイン酸存在下で顆粒球様細胞に分化することが知られている(Breitman, T. Selonick, S. and Collins, S. Proc. Natl. Acad. Sci., 77 2936 (1980))。一般に細胞は分化を遂げることにより、細胞表面上に特異的な分化抗原を表出するようになる。HL60細胞が顆粒球様細胞に分化すると、細胞表面に顆粒球・単核球識別抗原であるCD11b が表出される (Fontana, JA., Reppuci, A. Durham, JP. and Mirand, D. Cancer Res. 46, 2469-2473 (1986))。この現象を利用して本発明化合物で誘導される顆粒球様細胞への細胞分化に対する作用を検討した。

HL60細胞は、RPMI1640 (ローズウェルパーク メモリアル インスティテュート (Rosewell Park Memorial Institute) で処方された培地) に、10% の非働化处理牛胎児血清、1 mMピリジン酸ナトリウム、50 μ M β メルカプトエタノール、100 国際単位/mlのペニシリン、100 μ g/mlのストレプトマイシンを添加した培養液中で、培養・維持した。

実験は、 1×10^5 細胞/mlのHL60細胞懸濁液を24ウェル・プレートに1 ml ずつ蒔き、種々の濃度の本発明化合物を添加して、5% CO₂-空気インキュベーター内で5日間培養した。培養後、各ウェルの細胞を試験管内に回収し、顆粒球・単核球特異抗原であるCD11b に対するFITC標識単クローン抗体を添加後、0.2%パラホルムアルデヒドで細胞を固定した。固定細胞懸濁液を、フローサイトメトリーを用いて、各ウェルに存在する生HL60細胞集団中のCD11b 陽性細胞の存在率を求めた (Miller, LJ., Schwarting, R. and Springer, TA. J. Immunol. 137, 2891-2900(1986))。以下に示す化合物はCD11b陽性細胞の存在率を濃度依存的に増加させた。陽性細胞が33%となる濃度をED1/3と定義し、それぞれの化合物のED1/3を算出し表1に示した。

表 1

	HL60細胞を用いた レセプターバイディングアッセイ	HL60細胞の分化 誘導作用
	IC ₅₀ (nM)	ED _{1/3} (nM)
All-trans-レチノイン酸	1.1	1.8
実施例 4 の化合物	7.2	0.2
実施例 6 の化合物	1.6	0.056
実施例 2 3 の化合物	11	0.6
実施例 4 2 の化合物	2.0	0.33
実施例 4 3 の化合物	36	0.36
実施例 8 5 の化合物	<0.5	1.0
実施例 9 9 の化合物	3.4	0.047
1) 	0.5	0.94

(注) 1) 特開平 2 - 2 4 0 0 5 8 号参照

以上の結果より、本発明にかかる化合物はレチノイドレセプターのアゴニスト作用を有することが明らかであり、自己免疫疾患、臓器移植時の免疫抑制、悪性新生物の予防・治療剤として、次の各種疾患に対して有効な薬剤となることが期待される。ただし、本発明はこれらに限定されるわけではない。

- ・各種角質化異常症、乾癬、座瘡、白板症、色素性乾皮症
- ・円形脱毛症、脂漏性脱毛症、悪液質性脱毛症等の各種脱毛症

- ・閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、糖尿病性骨減少症、慢性関節リウマチ性骨減少症、腎性骨軟化症、異所性過骨形成
- ・変形性関節炎、肩関節周囲炎
- ・慢性関節リウマチ、多発性硬化症（MS）、全身性エリテマトーデス（SLE）、ベーチェット病、菌状息閉症（MF）、全身性強皮症、皮膚筋炎（DM）、結節性動脈硬化症等の自己免疫疾患
- ・臓器移植時の拒絶反応
- ・アトピー性皮膚炎
- ・喘息（即時性アレルギー反応）
- ・免疫不全症における免疫機能賦活、免疫機能低下時や胎児のサイトメガロウイルス感染症、日和見感染症
- ・甲状腺機能亢進症
- ・扁平上皮癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、大腸／直腸癌、前立腺癌、子宮頸部癌、乳癌、神経細胞腫、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、皮膚T細胞リンパ腫等の癌
- ・高カルシウム血症
- ・肺線維症、肝線維症、肝硬変。

本発明化合物をこれらの疾病の予防・治療剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。

経口・非経口投与のための製剤化は、通常製薬的に許容できる担体を用い、常法により製造する。

注射剤、点滴剤などを調製する場合は、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、必要ならば凍結乾燥などを行って、常法により皮下・筋肉内・静脈内用注射剤・点滴注射剤とする。

〔実施例〕

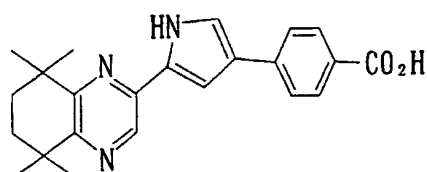
以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

尚、本発明の実施例に用いる原料の製造例を参考例として示す。

以下の実施例及び参考例において、Meはメチル基、Etはエチル基を示す。

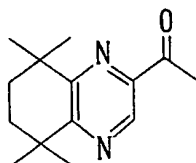
実施例 1

4-〔4-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)ピロリル〕〕安息香酸



工程 1

2-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン



5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-キノキサリナール3.0 gをジエチルエーテル 180ml に溶解し、窒素気流下、0℃にてメチルマグネシウムブロミドの3Mジエチルエーテル溶液を滴下した。30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；20%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、無色油状物質3.2gを得た。

次いで窒素気流下、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ にてオキサリクロリド41.8mlのジクロロメタン80ml溶液に、ジメチルスルフォキサイド2.94mlのジクロロメタン3ml溶液を滴下し5分間攪拌した。これに、先に得られた無色油状物質3.2gのジクロロメタン40ml溶液を滴下し15分間攪拌した後、トリエチルアミン13.8mlを滴下し5分間攪拌した。室温に昇温して15分間攪拌した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物1.9gを淡黄色固体として得た。

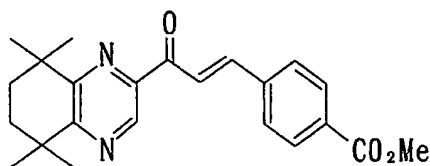
融点； $68\sim 69\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.33(s, 6H), 1.35(s, 6H), 1.82(s, 4H), 2.68(s, 3H), 8.95(s, 1H).

工程 2

4-[1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-1-オキソ-2-プロペニル]安息香酸メチル



2-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン1.9g、テレフタルモノメチルアルデヒド酸1.3gのメタノール50ml溶液に、一片の水酸化ナトリウムを加え一晩攪拌した。析出した沈殿を濾取して減圧下に乾燥し、標記化合物2.6gを淡黄色固体として得た。

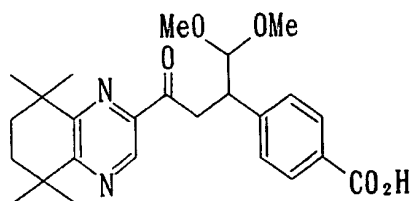
融点； $168\sim 170\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.37(s, 6H), 1.43(s, 6H), 1.86(s, 4H), 3.95(s, 3H), 7.74(d, J=8.2Hz, 2H), 7.95(d, J=16.0Hz, 1H), 8.10(d, J=8.2Hz, 2H), 8.26(d, J=16.0Hz, 1H), 9.11(s, 1H).

工程 3

4- [3- [1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
-4,4-ジメトキシ-1-オキソブチル]] 安息香酸メチル

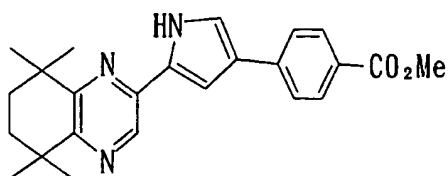


4- [1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
-1-オキソ-2-プロペニル] 安息香酸メチル 2.6 g をニトロメタン 30 ml,
テトラヒドロフラン 9 ml に溶解し、トリトン B 1.5 ml を加え一晩攪拌し
た。反応液に酢酸エチルを加え、塩酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和
食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、淡
黄色油状物質を得た。これをテトラヒドロフラン：ジクロロメタン (1:1)
70 ml に溶解し、-35 °C に冷却したナトリウムメトキサイド 3.7 ml のメタ
ノール 23 ml 溶液に滴下し 40 分間攪拌した。これを -35 °C に冷却した濃硫酸
9.3 ml のメタノール 46 ml 溶液に滴下した後、室温に昇温し 40 分間攪拌し
た。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽
和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し標
記化合物 2.8 g を淡褐色粉末として得た。これを精製することなく次の反
応に用いた。

工程 4

4- [4- [2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]

ピロリル)) 安息香酸メチル



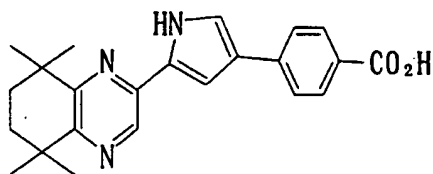
4-〔3-〔1-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕-4,4-ジメトキシ-1-オキソブチル〕〕安息香酸メチル0.25gを酢酸5mlに溶解し、酢酸アンモニウム0.22gを加え、1時間加熱還流した。反応液に氷を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物0.19gを暗緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.34(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.81(s, 4H), 3.93(s, 3H), 7.06(dd, $J=0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.32(dd, $J=1.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.03(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.68(s, 1H), 9.55(br s, 1H).

工程 5

4-〔4-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕ピロリル〕〕安息香酸



4-〔4-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕ピロリル〕〕安息香酸メチル0.19gをエタノール10mlに溶解し、5規

定水酸化ナトリウム水溶液2 mlを加え、室温で2時間攪拌した。塩酸水溶液を加え弱酸性にpHを調整し、析出した結晶を濾取、水洗の後減圧下に乾燥することにより、標記化合物0.14gを灰黒色固体として得た。

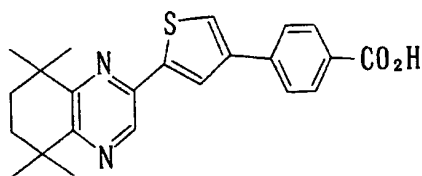
融点：192～194℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.27(s, 6H), 1.35(s, 6H), 1.75(s, 4H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.54-7.59(m, 1H), 7.72(d, J=8.4Hz, 2H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 8.79(s, 1H).

実施例 2

4-[4-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)チエニル)]安息香酸



4-[3-[1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-4,4-ジメトキシ-1-オキソブチル)]安息香酸メチル0.4gをキシレン10mlに溶解し、二硫化五りん0.2gを加え、2時間加熱還流した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：5%酢酸エチル/n-ヘキサン)に付し、0.1gの黄色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物80mgを淡褐色固体として得た。

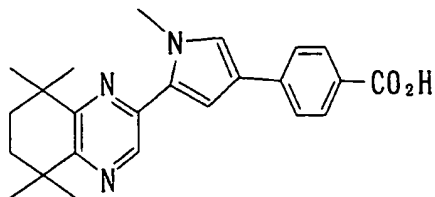
融点：247～249℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ :

1.28(s, 6H), 1.30(s, 6H), 1.77(s, 4H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99(d, J=8.4Hz, 2H), 8.17(s, 1H), 8.42(s, 1H), 9.06(s, 1H).

実施例 3

4-〔4-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)-1-メチルピロリル〕〕安息香酸



4-〔4-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕ピロリル〕〕安息香酸メチル90mgをN,N-ジメチルフォルムアミド10mlに溶解し、0℃にてナトリウムハイドライド14mg、ヨウ化メチル29μlを加え1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、60mgの無色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物52mgを淡黄色固体として得た。

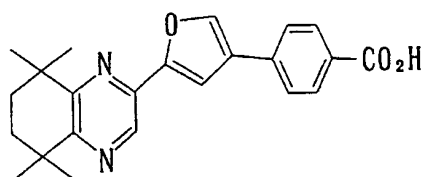
融点；300℃（分解）

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ：

1.28(s, 6H), 1.31(s, 6H), 1.77(s, 4H), 3.99(s, 3H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.57-7.60(m, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.88(d, J=8.8Hz, 2H), 8.79(s, 1H).

実施例 4

4-〔4-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕フリル〕〕安息香酸



4- [3- [1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチルキノキサリル)]-4,4- ジメトキシ-1- オキソブチル]] 安息香酸メチル2.0 gを濃硫酸10mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5 %酢酸エチル/n- ヘキサン）に付し、300 mgの淡黄色固体を得た。これを実施例1 の工程5 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物150 mgを無色固体として得た。

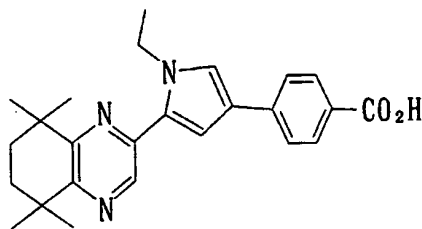
融点；267 ~269 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ；

1.35(s, 6H), 1.38(s, 6H), 1.83(s, 4H), 7.42(d, J=0.8Hz, 1H), 7.67(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(d, J=0.8Hz, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 2H), 8.77(s, 1H).

実施例5

4- [4- [2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-1- エチルピロリル]] 安息香酸



4- [3- [1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチルキノキサリル]

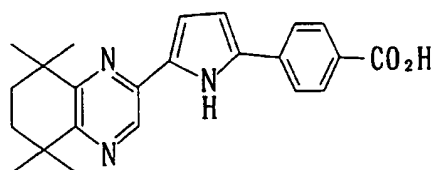
ル)]-4,4-ジメトキシ-1-オキソブチル)]安息香酸メチル190 mgを酢酸2 mlに溶解し、エチルアミン塩酸塩51mgを加え4時間70°Cで加熱した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、64mgの黄色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物44mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.28(s, 6H), 1.30(s, 6H), 1.35(t, J=6.8Hz, 3H), 1.77(s, 4H), 4.48(q, J=6.8Hz, 2H), 7.31(d, J=2.0Hz, 1H), 7.67(d, J=2.0Hz, 1H), 7.69(d, J=8.4Hz, 2H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 8.83(s, 1H).

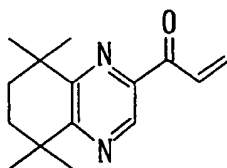
実施例6

4-[2-[5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]ピロリル)]安息香酸



工程1

1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-1-オキソ-2-プロペン



5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-キノキサリナール1.5 gをジエチルエーテル100 mlに溶解し、0 °Cにてビニルマグネシウムブロミド(1M トラヒドロフラン溶液)8.3mlを滴下した。1時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 10%酢酸エチル/n-ヘキサン)に付し、淡黄色油状物質1.84gを得た。次いで窒素気流下、-60 °Cにてオキサリルクロリド0.78mlのジクロロメタン40ml溶液に、ジメチルスルフォキサイド1.26mlのジクロロメタン5 ml溶液を滴下し5分間攪拌した。これに、先に得られた無色油状物質1.84gのジクロロメタン20ml溶液を滴下し15分間攪拌した後、トリエチルアミン6.0 mlを滴下し5分間攪拌した。室温に昇温して15分間攪拌した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 5%酢酸エチル/n-ヘキサン)に付し、標記化合物0.76gを淡黄色油状物質として得た。

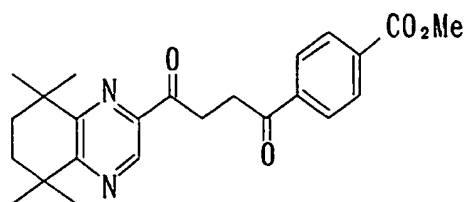
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.35(s, 6H), 1.37(s, 6H), 1.84(s, 4H), 5.93(dd, $J=2.0, 10.4\text{Hz}$, 1H),

6.63(dd, $J=2.0, 17.2\text{Hz}$, 1H), 7.82(dd, $J=10.4, 17.2\text{Hz}$, 1H), 9.06(s, 1H).

工程 2

4-[4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-4-オキソ-1-ブタノイル]安息香酸メチル



方法 1

1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-1-オキソ-2-プロペン0.76g、テレフタルアルデヒド酸メチル0.51g、酢酸ナトリウム85mg、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド84mgをエタノール60mlに溶解し6時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物0.38gを黄色固体として得た。

融点：92～94°C

方法 2

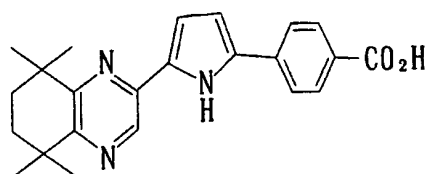
5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド300mg、4-アクリロイル-安息香酸メチル260mg、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド74mg、トリエチルアミン0.2mlをジメチルフォルムアミド10mlに溶解し、100°Cで30分間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；7%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物420mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.35(s, 6H), 1.38(s, 6H), 1.84(s, 4H), 3.46(t, J=6.4Hz, 2H), 3.68(t, J=6.4Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 8.08(d, J=8.0Hz, 2H), 8.15(d, J=8.0Hz, 2H), 8.97(s, 1H).

工程 3

4- [2- [5- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)] ピロリル]] 安息香酸



4- [4- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)] -4-オキソ-1-ブタノイル] 安息香酸メチル 380 mg をメタノール 50 ml に溶解し、酢酸アンモニウム 358 mg を加えて 8 時間加熱還流した。メタノールを減圧下に留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、260 mg の黄色固体を得た。これの 100 mg を実施例 1 の工程 5 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物 90 mg を黄色固体として得た。

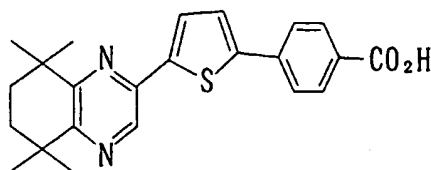
融点；300 °C（分解）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.34(s, 6H), 1.40(s, 6H), 1.82(s, 4H), 6.76(dd, J=2.8, 3.8Hz, 1H), 6.84(dd, J=2.4, 3.8Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 2H), 8.14(d, J=8.4Hz, 2H), 8.68(s, 1H), 9.66(br s, 1H).

実施例 7

4-〔2-〔5-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕
チエニル〕〕安息香酸



4-〔4-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕
-4-オキソ-1-ブタノイル〕安息香酸メチル 200mg をキシレン10ml に溶
解し、二硫化五りん0.1g を加え、2時間加熱還流した。反応液をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に
付し、90mg の黄色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法によ
り加水分解を行い、標記化合物67mg を淡黄色固体として得た。

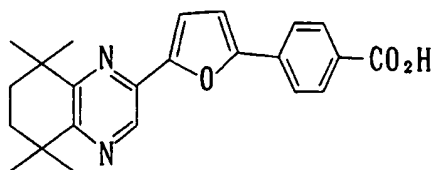
融点；292℃（分解）

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ；

1.20(s, 6H), 1.24(s, 6H), 1.68(s, 4H), 7.31(d, J=3.6Hz, 1H), 7.47(d,
J=3.6Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.94(d, J=8.4Hz, 2H), 8.58(s, 1H).

実施例 8

4-〔2-〔5-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕
フリル〕〕安息香酸



4-〔4-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕

-4- オキシ-1- ブタノイル] 安息香酸メチル 200mg を濃硫酸 2 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5 %酢酸エチル/n- ヘキサン）に付し、120mg の淡黄色固体を得た。これを実施例1 の工程5 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物90mg を橙色固体として得た。

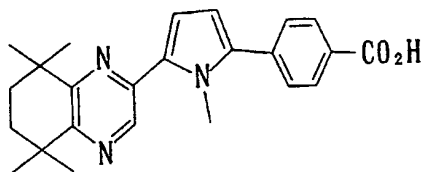
融点；275 °C（分解）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ；

1.18(s, 6H), 1.20(s, 6H), 1.66(s, 4H), 6.77(d, J=3.6Hz, 1H), 7.03(d, J=3.6Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H), 7.94(d, J=8.4Hz, 2H), 8.66(s, 1H).

実施例 9

4- [2- [5- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]ピロリル]] 安息香酸
-1- メチルピロリル]] 安息香酸



4- [2- [5- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルキノキサリル)]ピロリル]] 安息香酸メチル120 mg をN,N-ジメチルフォルムアミド10 ml に溶解し、0 °Cにてナトリウムヒドライド19mg、ヨウ化メチル38 μ l を加え1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5 酢酸エチル/n- ヘキサン）に付し、110 mg の

淡黄色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物96mgを淡黄色固体として得た。

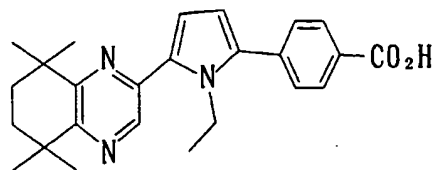
融点：252 ~ 254 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ :

1.35(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.82(s, 4H), 3.96(s, 3H), 6.42(d, J=4.0Hz, 1H), 6.72(d, J=4.0Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 8.15(d, J=8.4Hz, 2H), 8.65(s, 1H).

実施例10

4-[2-[5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-1-エチルピロリル]]安息香酸



4-[4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-4-オキソ-1-ブタノイル]安息香酸メチル 100mgを酢酸2mlに溶解し、エチルアミン 水酸化ナトリウム30mgを加えて2日間加熱還流した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、48mgの無色油状物質を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物32mgを淡黄色固体として得た。

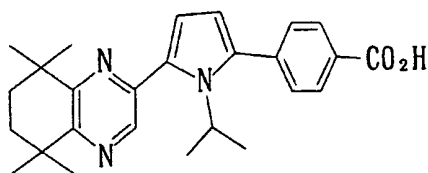
融点：258 ~ 260 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.06(t, J=6.8Hz, 3H), 1.28(s, 6H), 1.29(s, 6H), 1.77(s, 4H), 4.56(q, J=6.8Hz, 2H), 6.31(d, J=4.0Hz, 1H), 6.89(d, J=4.0Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99(d, J=8.4Hz, 2H), 8.78(s, 1H).

実施例 1 1

4- [2- [5- [2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]
-1- イソプロピルピロリル]] 安息香酸



4- [4- [2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]
-4- オキソ-1- ブタノイル] 安息香酸メチル160mgを酢酸3mlに溶解し、
イソプロピルアミン3mlを加えて3時間加熱還流した。反応液を飽和重曹
水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/ヘキサン）に付
し、120mgの黄色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法によ
り加水分解を行い、標記化合物100mgを淡黄色固体として得た。

融点；234 ~ 236 °C

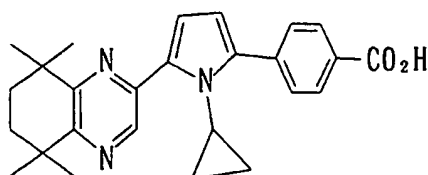
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ；

1.29(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.40(d, J=6.8Hz, 6H), 1.78(s, 4H), 4.72-
4.83(m, 1H), 6.20(d, J=4.0Hz, 1H), 6.63(d, J=3.6Hz, 1H), 7.56(d,
J=8.4Hz, 2H), 7.99(d, J=8.4Hz, 2H), 8.66(s, 1H).

実施例 1 2

4- {2- {5- [2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]

-1-シクロプロピルピロリル} } 安息香酸



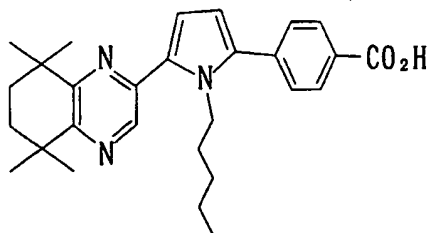
4-〔4-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕
 -4-オキソ-1-ブタノイル〕安息香酸メチル 200mgを酢酸 3 mlに溶解し、シ
 クロプロピルアミン 3 mlを加えて 2 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水
 素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食
 塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得ら
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒； 5 % 酢酸エチ
 ル/ヘキサン）に付し、210mgの淡黄色固体を得た。これを実施例 1 の工程
 5 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物 164mgを淡黄色固体とし
 て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

0.14-0.20(m, 2H), 0.70-0.76(m, 2H), 1.30(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.79
 (s, 4H), 3.94-4.00(m, 1H), 6.43(d, J=3.6Hz, 1H), 6.66(d, J=4.0Hz, 1H),
 7.77(d, J=8.4Hz, 2H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 8.69(s, 1H).

実施例 1 3

4-〔2-〔5-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕
 -1-ペンチルピロリル} } 安息香酸



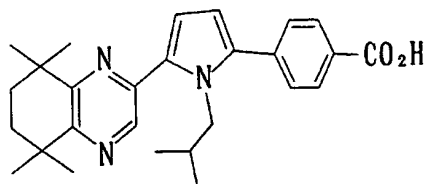
4- [4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
-4-オキソ-1-ブタノイル]安息香酸メチル 108mgを酢酸 2 mlに溶解し、ア
ミルアミン62 μ lを加えて2時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で
順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸エチル/ヘ
キサン）に付し、80mgの淡黄色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様
の方法により加水分解を行い、標記化合物66mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

0.55-0.62(m, 3H), 0.84-0.97(m, 4H), 1.28(s, 6H), 1.30(s, 6H), 1.77
(s, 4H), 3.27-3.85(m, 4H), 4.53-4.60(m, 2H), 6.34 (d, J=4.0Hz, 1H),
6.87(d, J=3.6Hz, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 8.00(d, J=8.0Hz, 2H), 8.76
(s, 1H).

実施例 1 4

4- {2- {5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
-1-イソブチルピロリル} } 安息香酸



4- [4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
-4-オキソ-1-ブタノイル]安息香酸メチル 110mgを酢酸 2 mlに溶解し、イ
ソブチルアミン 2 mlを加えて2時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水
で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた

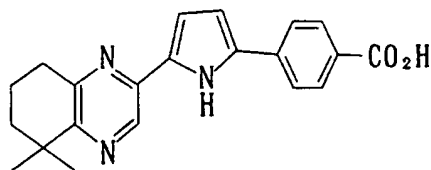
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル／ヘキサン）に付し、75mgの淡褐色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物66mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

0.40(d, J=6.4Hz, 6H), 1.28(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.77(s, 4H), 4.45-4.55(m, 1H), 6.35(d, J=3.2Hz, 1H), 6.90(d, J=4.0Hz, 1H), 7.57(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99(d, J=8.0Hz, 2H), 8.77(s, 1H).

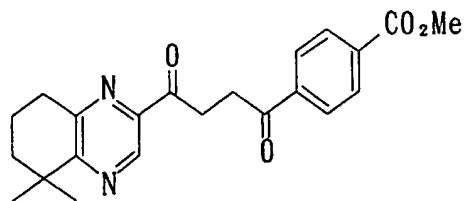
実施例15

4- {2- {5- [2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5-ジメチルキノキサリル)]ピロリル} } 安息香酸



工程1

4- [4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5-ジメチルキノキサリル)]-4-オキシ-1-ブタノイル] 安息香酸メチル



5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5-ジメチルキノキサリン-2-カルバルデヒドと5,6,7,8-テトラヒドロ-8,8-ジメチルキノキサリン-2-カルバルデヒドの混合物157mg、4-アクリロイル-安息香酸メチル157mg、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド111mg、トリエチルアミン345

μ l をN,N-ジメチルフォルムアミド10mlに溶解し60°Cで30分間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、低極性画分として淡黄色固体の標記化合物105mg、高極性画分として淡黄色固体の4-[4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5-ジメチルキノキサリル)]-4-オキソ-1-ブタノイル]安息香酸メチル128mgを得た。

低極性画分

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.36(s, 6H), 1.80-1.86(m, 2H), 1.93-2.00(m, 2H), 3.02(t, J=6.4Hz, 2H),
3.47(t, J=6.4Hz, 2H), 3.64(t, J=6.4Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 8.08(d, J=8.8
Hz, 2H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H), 9.00(s, 1H).

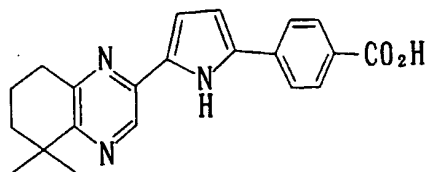
高極性画分

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.39(s, 6H), 1.82-1.86(m, 2H), 1.94-2.00(m, 2H), 3.03(t, J=6.8Hz, 2H),
3.47(t, J=6.4Hz, 2H), 3.69(t, J=6.4Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 8.08(d, J=8.8
Hz, 2H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H), 8.92(s, 1H).

工程 2

4- {2- {5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5-ジメチルキノキサリル)]ピロリル} } 安息香酸



4- [4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8,8-ジメチルキノキサリル)]-4-オキ

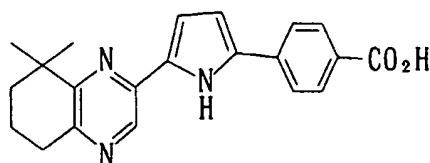
ソ-1-ブタノイル) 安息香酸メチル 105mgから実施例 1 の工程 4、5 と同様の方法により標記化合物67mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.28(s, 6H), 1.73-1.78(m, 2H), 1.84-1.91(m, 2H), 2.90-2.95(m, 2H),
6.19(dd, J=2.4, 3.6Hz, 1H), 6.94(dd, J=2.0, 3.6Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz,
2H), 7.95(d, J=8.4Hz, 2H), 8.88(s, 1H), 11.72(br s, 1H).

実施例 1 6

4- {2- {5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8,8-ジメチルキノキサリル)]ピロリル} } 安息香酸



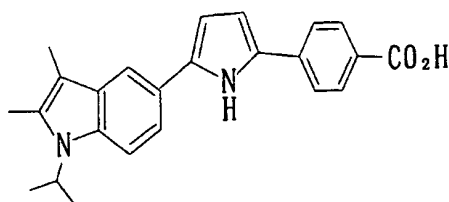
4- [4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-8,8-ジメチルキノキサリル)]-4- オキシソ-1-ブタノイル] 安息香酸メチル128mgから実施例 1 の工程 4、5 と同様の方法により標記化合物76mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.35(s, 6H), 1.72-1.77(m, 2H), 1.80-1.88(m, 2H), 2.82-2.88(m, 2H),
6.80-6.83(m, 1H), 6.93-6.98(m, 1H), 7.89-7.96(m, 4H), 8.83(s, 1H),
11.54(br s, 1H).

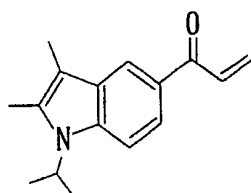
実施例 1 7

4- {2- {5-[5-(1-イソプロピル-2,3-ジメチルインドリル)]ピロリル} } 安息香酸



工程 1

1-[5-(1-イソプロピル-2,3-ジメチルインドリル)]-1-オキソ-2-プロペン



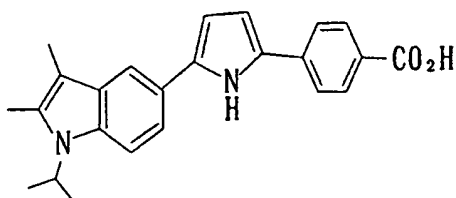
1-イソプロピル-2,3-ジメチルインドリン-5-カルバアルデヒド2.2gを乾燥テトラヒドロフランに溶解し、氷冷下ビニルマグネシウムブロマイド(1.0M)13mlを滴下した。室温で30分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた2級アルコール体をアセトン30mlに溶解し二酸化マンガン12gを加えて室温で12時間攪拌した。二酸化マンガンセライトを用いて濾別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物1.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1. 61(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 2. 28(s, 3H), 2. 38(s, 3H), 4. 66(hept., $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5. 75(dd, $J=2.0, 10.4\text{Hz}$, 1H), 6. 37(dd, $J=2.0, 16.8\text{Hz}$, 1H), 7. 34(dd, $J=10.4, 16.8\text{Hz}$, 1H), 7. 46(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7. 79(br d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8. 18(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H).

工程 2

4- {2- {5-[5-(1-イソプロピル-2,3-ジメチルインドリル)]ピロリル} } 安息香酸



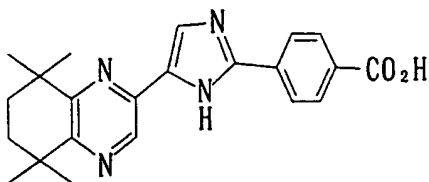
1-[5-(1-イソプロピル-2,3-ジメチルインドリル)]-1-オキソ-2-プロペン
を実施例 6 の工程 2 (方法1)、工程3と同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1. 62(d, J=7.2Hz, 6H), 2. 29(s, 3H), 2. 39(s, 3H), 4. 66(hept., J=6.8Hz, 1H), 6. 57(t, J=3.6Hz, 1H), 6. 77(t, J=2.8Hz, 1H), 7. 18(br s, 1H), 7. 33(dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 7. 47(d, J=8.4Hz, 1H), 7. 62(d, J=8.4Hz, 2H), 8. 12(d, J=8.4Hz, 2H), 8. 72(br s, 1H).

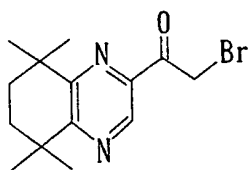
実施例 1 8

4- {5- [2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
イミダゾリル} } 安息香酸



工程 1

2-プロモアセチル-5,6,7,8- テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチルキノキサ
リン



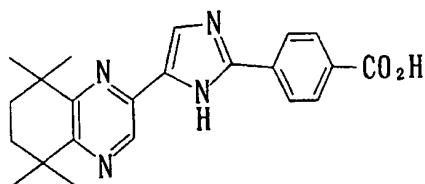
臭化第二銅1.08 gを酢酸エチル5 mlに溶解し、これに2-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン700 mgのクロロホルム5 ml溶液を加え、8時間加熱還流した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物815 mgを淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.35(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.84(s, 4H), 4.75(s, 2H), 9.01(s, 1H).

工程 2

4-〔5-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン)〕イミダゾリル〕〕安息香酸



2-ブロモアセチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン615 mgをN,N-ジメチルフォルムアミド10mlに溶解し、4-アミジノ安息香酸メチル370mg、炭酸カリウム958mgを加え2時間加熱還流した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；20%酢酸エチル/n-ヘキ

サン) に付し、100 mg の黄色油状物質を得た。これを実施例 1 の工程 5 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物 70 mg を黄色固体として得た。

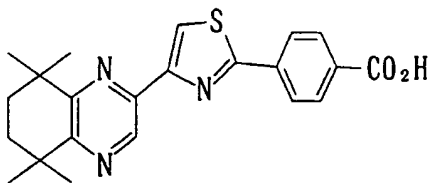
融点 ; > 300 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.28(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.77(s, 4H), 7.91(br s, 1H), 8.03(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13(br d, J=8.0Hz, 2H), 8.91(s, 1H), 13.15(br s, 1H).

実施例 19

4-〔4-〔2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)チアゾリル〕〕安息香酸



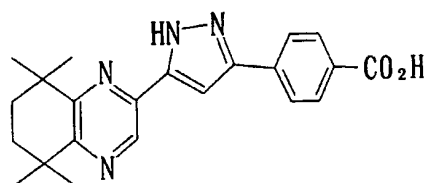
2-プロモアセチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン 200 mg をイソプロピルアルコール 10 ml に溶解し、4-カルボメトキシベンズチオアミド 132 mg、ピリジン 0.1 ml を加え 2 時間加熱還流した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 5 % 酢酸エチル/n-ヘキサン) に付し、135 mg の無色固体を得た。これを実施例 1 の工程 5 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物 117 mg を無色固体として得た。
融点 ; 262 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.30(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.79(s, 4H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 8.16(d, J=8.0Hz, 2H), 8.45(s, 1H), 9.12(s, 1H).

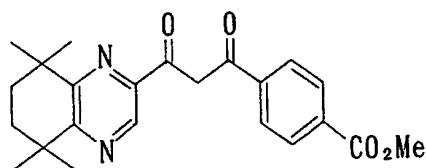
実施例 20

4- [5- [3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)ピラゾリル]] 安息香酸



工程 1

4- [3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]-3-オキソ-1-プロパノイル] 安息香酸メチル



ジイソプロピルアミン 542 μ l をテトラヒドロフラン10ml に溶解し、窒素気流下、0 $^{\circ}$ Cにてn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液)1.94 ml を滴下し30分間攪拌した。これを2-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリン 600mg のテトラヒドロフラン30ml 溶液に-78 $^{\circ}$ Cにて滴下し、30分間攪拌した。次いで、テレフタル酸モノメチルクロリド 564mg のテトラヒドロフラン10ml 溶液を滴下し、30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 5%酢酸エチル/n-ヘキサン)に付し、標記化合物 375mg を淡黄色固体として得た。

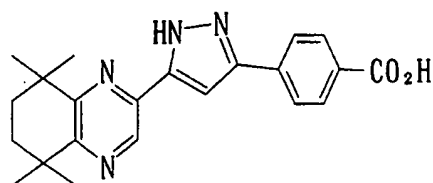
融点 ; 158 ~160 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ :

1.37(s, 6H), 1.41(s, 6H), 1.85(s, 4H), 3.96(s, 3H), 7.54(s, 1H), 8.06
(d, J=8.8Hz, 2H), 8.16(d, J=8.8Hz, 2H), 9.10(s, 1H).

工程 2

4- [5- [3- [2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)
ピラゾリル]] 安息香酸



4- [3- [2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)
-3- オキソ-1- プロパノイル] 安息香酸メチル 200mg を酢酸 2 ml に溶解
し、ヒドラジン 1 水和物 38mg を加え 2 時間加熱還流した。放冷後、反応液
を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を
水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に
濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：
5 %酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、190 mg の無色固体を得た。この 70
mg を実施例 1 の工程 5 と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物 58
mg を淡黄色固体として得た。

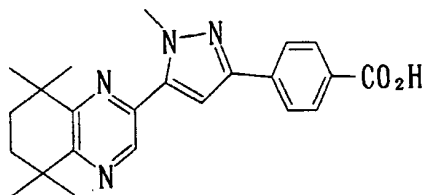
融点 ; 295 ~298 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.28(s, 6H), 1.35(s, 6H), 1.78(s, 4H), 7.44(br s, 1H), 7.92-8.04(m,
4H), 8.92(s, 1H).

実施例 2 1

4- [5- [3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]
-1-メチルピラゾリル]] 安息香酸



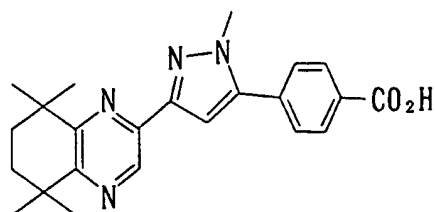
4- [5- [3-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]ピラゾリル]] 安息香酸メチル100 mgをN,N-ジメチルフォルムアミド10mlに溶解し、0℃にてナトリウムハイドライド15mg、ヨウ化メチル32 μ lを加え1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、低極性画分より75mgの無色固体、高極性画分より10mgの無色油状物質を得た。この高極性画分を実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物58mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.30(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.80(s, 4H), 4.22(s, 3H), 7.50(s, 1H), 7.91-8.02(m, 4H), 8.90(s, 1H).

実施例 2 2

4- [3- [5-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]
-1-メチルピラゾリル]] 安息香酸



実施例15で得られた低極性画分を実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物9mgを無色固体として得た。

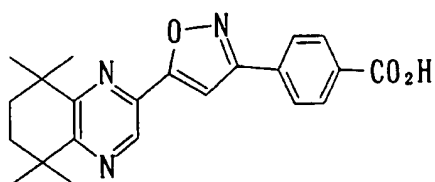
融点；240 ~ 242 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ；

1.29(s, 6H), 1.31(s, 6H), 1.78(s, 4H), 3.98(s, 3H), 7.06(s, 1H), 7.77
(d, J=8.4Hz, 2H), 8.05(d, J=8.4Hz, 2H), 8.89(s, 1H).

実施例23

4-〔3-〔5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
イソキサゾリル〕〕安息香酸



4-〔3-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
-3-オキソ-1-プロパノイル〕安息香酸メチル80mgをエタノール10mlに
溶解し、ヒドロキシアミン塩酸塩21mgを加え2時間加熱還流した。放冷後、
析出した結晶を濾取し減圧下で乾燥することにより40mgの無色固体を得た。
これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物32
mgを無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ；

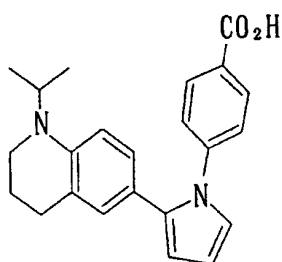
1.31(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.81(s, 4H), 7.76(s, 1H), 8.02-8.17(m, 4H),

9.02(s. 1H).

実施例 24

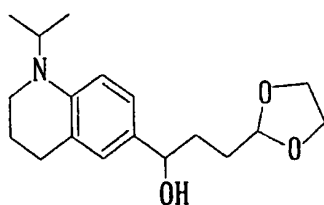
4- {1- {5-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]ピロリル} }

安息香酸



工程 1

1-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]-3-[2-(1,3-ジオキサニル)]プロパン-1-オール

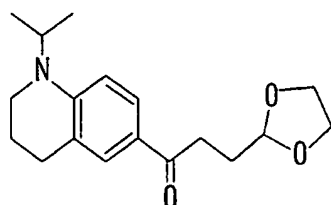


マグネシウム片630mgを無水テトラヒドロフラン3mlに加え2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキサラン4.1gを少量加えた。反応が開始し始めたら残りの2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキサランのテトラヒドロフラン溶液をゆっくりと滴下し、グリニャール試薬を調整した。室温で30分間攪拌した後、1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルバルデヒド4.0gのテトラヒドロフラン溶液10mlをゆっくりと滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた標記化合物4.0

gは精製することなく次の反応に用いた。

工程 2

1-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]-1-オキソ-3-[2-(1,3-ジオキサニル)]プロパン



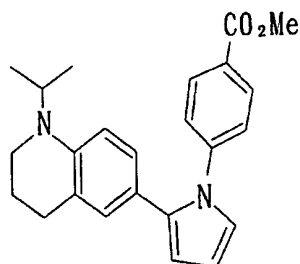
工程 1 で得られた 1-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]-3-[2-(1,3-ジオキサニル)]プロパン-1-オール 4.0g をアセトン 20ml に溶解し二酸化マンガン 20g を加えて室温で一晩攪拌した。二酸化マンガン をセラライトを用いて濾別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；25%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物 1.2g を赤褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.20(d, J=6.5Hz, 6H), 1.83-1.96(m, 2H), 2.03-2.17(m, 2H), 2.77(t, J=6.0Hz, 2H), 2.97(t, J=6.0Hz, 2H), 3.27(t, J=6.0Hz, 2H), 3.85(t, J=7.5Hz, 2H), 3.96(t, J=7.5Hz, 2H), 4.18(hept., J=6.5Hz, 1H), 4.97(t, J=5.0Hz, 1H), 6.63(d, J=10.0Hz, 1H), 7.60(br s, 1H), 7.71(br d, J=10.0Hz, 1H).

工程 3

4- {1- {5-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]ピロリル} }
安息香酸メチル



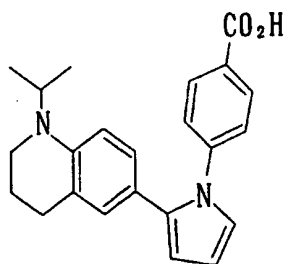
1-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]-1-オキソ-3-[2-(1,3-ジオキサニル)]プロパン1.2gをトルエン50mlに溶解しp-アミノ安息香酸エチル650mg、酢酸10mlを加えて5時間加熱還流した。得られた反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物100mgを褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.16(d, J=6.8Hz, 6H), 1.39(t, J=7.2Hz, 3H), 1.82-1.90(m, 2H), 2.62(t, J=6.4Hz, 2H), 3.14(t, J=6.0Hz, 2H), 4.05(hept., J=6.8Hz, 1H), 4.37(q, J=7.2Hz, 2H), 6.29-6.30(m, 1H), 6.34(t, J=3.4Hz, 1H), 6.51(d, J=8.4Hz, 1H), 6.72(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 6.78(d, J=2.0Hz, 1H), 6.89-6.90(m, 1H), 7.23-7.27(m, 2H), 7.97-8.05(m, 2H).

工程 4

4- {1- {5-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]ピロリル} }
安息香酸



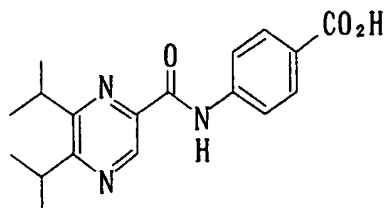
4- {1- {5-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸メチル100mgを実施例1の工程5と同様に加水分解し、標記化合物90mgを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.16(d, J=6.4Hz, 6H), 1.83-1.90(m, 2H), 2.62(t, J=6.4Hz, 2H), 3.15(t, J=6.0Hz, 2H), 4.05(hept., J=6.4Hz, 1H), 6.30(br s, 1H), 6.34-6.37(m, 1H), 6.52(d, J=8.4Hz, 1H), 6.73(d, J=8.4Hz, 1H), 6.78(br s, 1H), 6.92(br s, 1H), 7.27-7.30(m, 2H), 8.03-8.05(m, 2H).

実施例 2 5

4-(5,6-ジイソプロピル-2-ピラジンカルバモイル) 安息香酸



5,6-ジイソプロピル-2-ピラジンカルボン酸80mgをテトラヒドロフラン10m lに溶解し、窒素気流下、0 °Cでジエチルクロロホスフェート67 μ l、トリエチルアミン65 μ l、p-アミノ安息香酸エチル64mgのテトラヒドロフラン2 m l溶液を順次滴下し、室温に戻した後一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；2 %酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、90mgの無色固体を得た。これを実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物31mgを無色固体として得た。

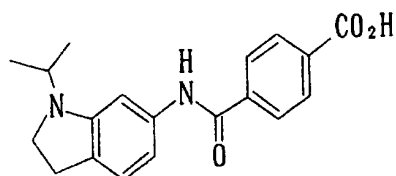
融点；226 ~228 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.34(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.38(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.40-3.48(m, 2H), 7.87(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.15(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 9.26(s, 1H), 9.94(s, 1H).

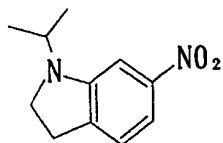
実施例 26

6-[1-(4-カルボキシベンズアミド)]-1-イソプロピルインドリン



工程 1

1-イソプロピル-6-ニトロインドリン



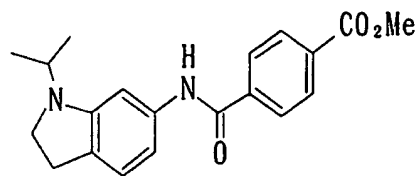
6-ニトロインドリン10gを2-ヨードプロパン20.7g、炭酸カリウム16.9gとN,N-ジメチルフォルムアミド中で反応させることにより、標記化合物6.0gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.01(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.48(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.86 (hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H).

工程 2

6-[1-(4-カルボメトキシベンズアミド)]-1-イソプロピルインドリン



1-イソプロピル-6-ニトロインドリン3.0gをテトラヒドロフラン34mlに溶解し、アンモニア水47ml、水34mlを加え、ヒドロサルファイトナトリウム47g水溶液171mlを加えた。室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し2.0gの褐色非結晶を得た。

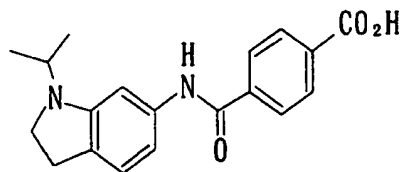
これをトルエン30mlに溶解し、テレフタル酸モノメチルエステルクロライド2.07g、ピリジン5mlを加え室温で10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物800mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.16(d, J=6.8Hz, 6H), 2.92(t, J=8.4Hz, 2H), 3.38(t, J=8.4Hz, 2H), 3.84 (hept., J=6.8Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 6.67(br d, J=7.6Hz, 1H), 6.94(br s, 1H), 6.99(d, J=7.6Hz, 1H), 7.80(br s, 1H), 7.91(d, J=8.0Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 2H).

工程 3

6-[1-(4-カルボキシベンズアミド)]-1-イソプロピルインドリン



6-[1-(4-カルボメトキシベンズアミド)]-1-イソプロピルインドリン800mg
を実施例1の工程5と同様の方法により加水分解を行い、標記化合物374mg
を褐色固体として得た。

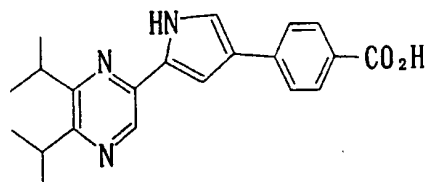
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.10(d, J=6.4Hz, 6H), 2.81(t, J=8.4Hz, 2H), 3.29(t, J=8.0Hz, 2H), 3.71
(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.90-6.94(m, 3H), 7.98-8.05(m, 4H), 10.11(s, 1H).

上記方法と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 2 7

4-[4-[2-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]ピロリル)]安息香酸



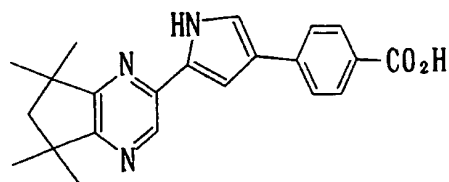
融点 ; 245 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ :

1.30(d, J=7.6Hz, 6H), 1.32(d, J=7.2Hz, 6H), 3.32-3.40(m, 2H), 7.08
(br s, 1H), 7.35(br s, 1H), 7.67(d, J=8.4Hz, 2H), 8.10(d, J=8.4Hz,
2H), 8.70(s, 1H), 9.58(br s, 1H).

実施例 2 8

4-[4-[2-[2-(5,5,7,7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジニル)]ピロリル)]安息香酸



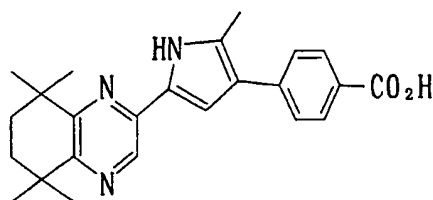
融点 ; 145 ~147 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ :

1.38(s, 6H), 1.40(s, 6H), 2.01(s, 2H), 7.10(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.67
(d, J=8.0Hz, 2H), 8.10(d, J=8.8Hz, 2H), 8.72(s, 1H), 9.72(br s, 1H).

実施例 29

4- [3- [5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]
-2-メチルピロリル]] 安息香酸



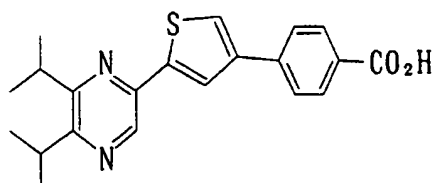
融点 ; 248 ~250 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.25(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.75(s, 4H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.57(d,
J=8.0Hz, 2H), 7.92(d, J=7.6Hz, 2H), 8.74(s, 1H).

実施例 30

4- [4- [2-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]チエニル]] 安息香酸



融点 ; 226 ~229 °C

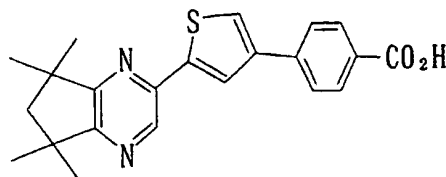
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ :

1.31(d, J=6.8Hz, 6H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H), 3.32-3.42(m, 2H), 7.65

(br s, 1H), 7.74(d, J=8.4Hz, 2H), 7.91(br s, 1H), 8.15(d, J=8.0Hz, 2H), 8.75(s, 1H).

実施例 3 1

4-〔4-〔2-[2-(5,5,7,7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジニル)]チエニル〕安息香酸



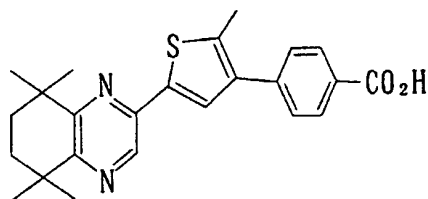
融点 ; 222 °C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ;

1.39(s, 6H), 1.40(s, 6H), 2.03(s, 2H), 7.66(d, J=1.2Hz, 1H), 7.76(d, J=8.0Hz, 2H), 7.96(d, J=1.2Hz, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 2H), 8.76(s, 1H).

実施例 3 2

4-〔3-〔5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-2-メチルチエニル〕安息香酸



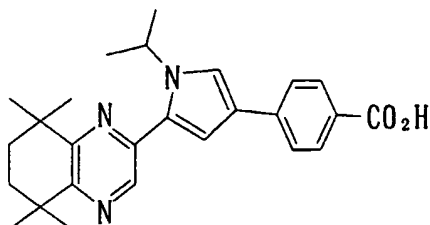
融点 ; 215 ~217 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

1.27(s, 6H), 1.29(s, 6H), 1.76(s, 4H), 2.54(s, 3H), 7.62(d, J=8.8Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 8.01(d, J=8.0Hz, 2H), 8.97(s, 1H).

実施例 3 3

4-〔4-〔2-〔2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)〕-1-イソプロピルピロリル〕〕安息香酸



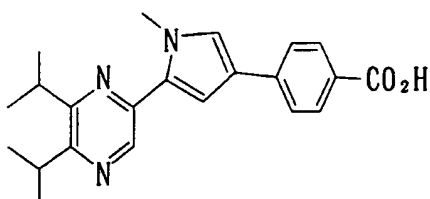
融点 ; 225 ~ 227 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

1.28 (s, 6H), 1.29(s, 6H), 1.47(d, J=6.8Hz, 6H), 1.77(s, 4H), 5.35-5.46(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.70-7.79(m, 2H), 7.85-7.91(m, 3H), 8.77 (s, 1H).

実施例 3 4

4-〔4-〔2-〔2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)〕-1-メチルピロリル〕〕安息香酸

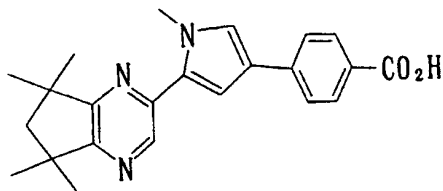


¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ;

1.31(d, J=6.8Hz, 6H), 1.32(d, J=6.8Hz, 6H), 3.32-3.43(m, 2H), 4.07(s, 3H), 6.96(d, J=2.0Hz, 1H), 7.17(d, J=1.6Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 2H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 8.68(s, 1H).

実施例 3 5

4- [4- [2-[2-(5,5,7,7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジニル)]-1-メチルピロリル]] 安息香酸



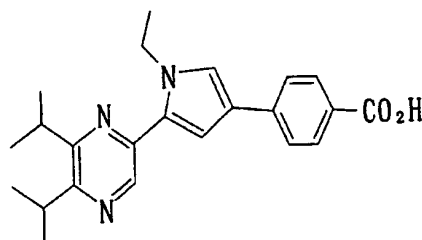
融点 ; 250 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.38(s, 6H), 1.39(s, 6H), 2.03(s, 2H), 4.04(s, 3H), 6.94(s, 1H), 7.19
(s, 1H), 7.62(d, J=8.0Hz, 2H), 8.08(d, J=8.0Hz, 2H), 8.67(s, 1H).

実施例 3 6

4- [4- [2-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]-1-エチルピロリル]] 安息香酸



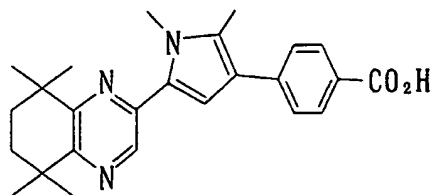
融点 ; 272 ~ 274 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.30(d, J=6.4Hz, 6H), 1.32(d, J=6.0Hz, 6H), 1.44(t, J=7.2Hz, 3H), 3.30
-3.42(m, 2H), 4.53(q, J=7.2Hz, 2H), 6.96(br s, 1H), 7.22(br s, 1H),
7.61(d, J=8.4Hz, 2H), 8.08(d, J=8.4Hz, 2H), 8.68(s, 1H).

実施例 3 7

4-〔3-〔1,2-ジメチル-5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]ピロリル〕〕安息香酸



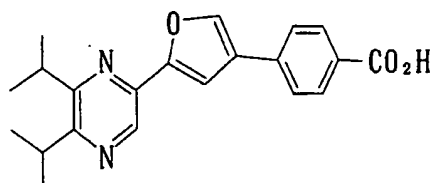
融点 ; 265 ~ 267 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.28(s, 6H), 1.31(s, 6H), 1.77(s, 4H), 2.40(s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.94
(s, 1H), 7.51(d, J=8.1Hz, 2H), 7.94(d, J=8.4Hz, 2H), 8.73(s, 1H).

実施例 3 8

4-〔4-〔2-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]フリル〕〕安息香酸



融点 ; 215 ~ 218 °C

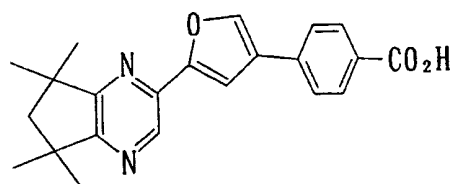
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.23(d, J=6.8Hz, 6H), 1.28(d, J=6.8Hz, 6H), 3.38-3.43(m, 2H), 7.71(s,
1H), 7.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.96(d, J=8.8Hz, 2H), 8.53(s, 1H), 8.81(s,
1H).

実施例 3 9

4-〔4-〔2-[2-(5,5,7,7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジニル)]フリル〕〕

安息香酸



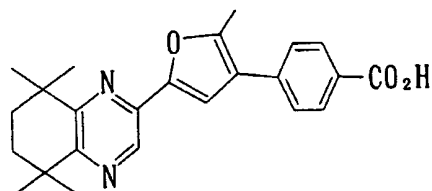
融点 ; 250 ~ 252 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.39(s, 6H), 1.40(s, 6H), 2.03(s, 2H), 7.48(s, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 2H), 7.94(s, 1H), 8.14(d, J=8.4Hz, 2H), 8.78(s, 1H).

実施例 4 0

4- [3- [5- [2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-2-メチルフリル]] 安息香酸



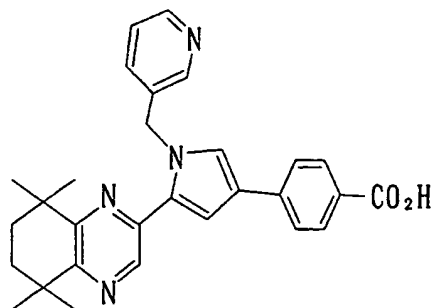
融点 ; 270 ~ 272 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ :

1.28(s, 6H), 1.31(s, 6H), 1.77(s, 4H), 2.56(s, 3H), 7.49(s, 1H), 7.67(d, J=7.2Hz, 2H), 7.99(d, J=7.2Hz, 2H), 8.75(d, J=1.6Hz, 1H).

実施例 4 1

4- [4- [2- [2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリル)]-1-(3-ピリジルメチル)ピロリル]] 安息香酸



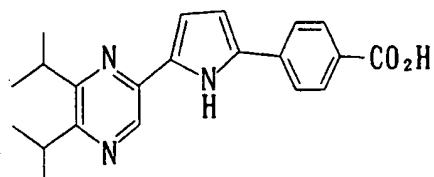
融点 ; 263 ~ 266 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.09(s, 6H), 1.32(s, 6H), 1.74(br s, 4H), 5.85(s, 2H), 7.08(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.19(d, J=1.6Hz, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.35-7.38(m, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 2H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 8.45-8.48(m, 1H), 8.49-8.53(m, 1H), 8.73(s, 1H).

実施例 4 2

4- [2- [5- [2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]ピロリル]] 安息香酸



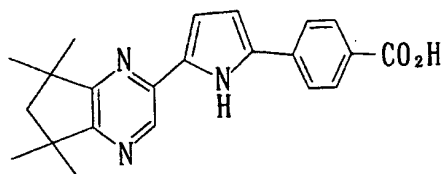
融点 ; 246 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.31(d, J=6.8Hz, 6H), 1.36(d, J=6.8Hz, 6H), 3.32-3.42(m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.82(br s, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 8.14(d, J=8.4Hz, 2H), 8.67(s, 1H).

実施例 4 3

4- [2- [5- [2- (5, 5, 7, 7-テトラメチルシクロペンタ [b] ピラジニル)]ピロリル]安息香酸



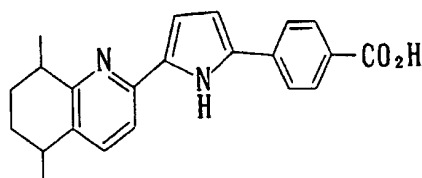
融点 ; 269 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 29(s, 6H), 1. 35(s, 6H), 1. 96(s, 2H), 6. 82(br s, 1H), 6. 94(br s, 1H),
7. 93(br s, 4H), 8. 88(br s, 1H).

実施例 4 4

4- [2- [5- [2- (5, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル)]ピロリル]安息香酸



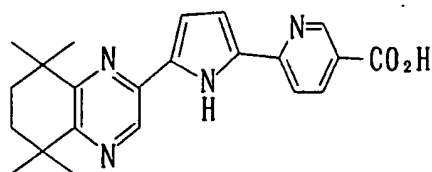
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 23, 1. 24(2×d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 36, 1. 39(2×d, J=6. 8Hz, 3H),
1. 40-1. 74(m, 2H), 1. 80-2. 08(m, 2H), 2. 83-2. 94(m, 2H), 6. 76(m, 1H),
6. 80(m, 1H), 7. 55-7. 63(m, 2H), 11. 34(br s, 1H).

実施例 4 5

6- [2- [5- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリル)]

ピロリル))ニコチン酸



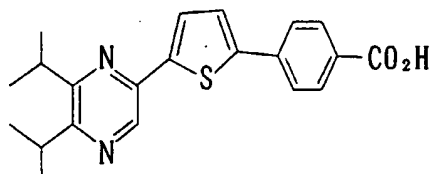
融点 ; 278 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1. 27(s, 6H), 1. 34(s, 6H), 1. 77(s, 4H), 7. 00(dd, J=2. 4, 4. 0Hz, 1H),
7. 09(dd, J=2. 4, 3. 6Hz, 1H), 7. 94(dd, J=0. 4, 8. 4Hz, 1H), 8. 21(dd, J=2. 4,
8. 4Hz, 1H), 8. 97(s, 1H), 9. 03(dd, J=0. 8, 2. 0Hz, 1H), 11. 67(br s, 1H).

実施例 4 6

4- [2- [5-[2-(5, 6-ジイソプロピルピラジニル)]チエニル])安息香酸



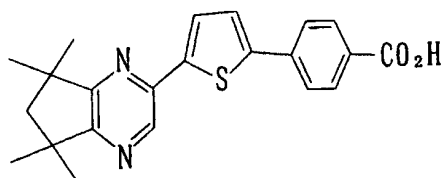
融点 ; 270 ~272 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ :

1. 31(d, J=6. 8Hz, 6H), 1. 34(d, J=6. 8Hz, 6H), 3. 33-3. 41(m, 2H), 7. 46(d,
J=4. 0Hz, 1H), 7. 61(d, J=4. 0Hz, 1H), 7. 78(d, J=8. 4Hz, 2H), 8. 12(d, J=
8. 0Hz, 2H), 8. 73(s, 1H).

実施例 4 7

4- [2- [5-[2-(5, 5, 7, 7-テトラメチルシクロペンタ [b] ピラジニル)]チエニル])安息香酸



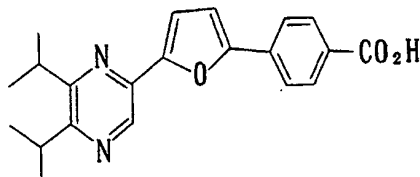
融点 ; 275 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.38(s, 6H), 1.40(s, 6H), 2.03(s, 2H), 7.46(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.13(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.74(s, 1H).

実施例 4 8

4-〔2-〔5-〔2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)〕フリル〕〕安息香酸



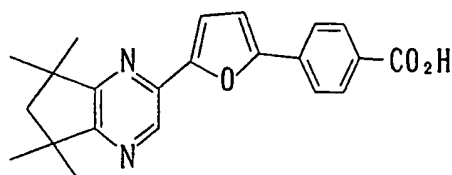
融点 ; 260 ~ 262 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.32(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 3.35-3.42(m, 2H), 6.95(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.14(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.84(s, 1H).

実施例 4 9

4-〔2-〔5-〔2-(5,5,7,7-テトラメチルシクロペンタ〔b〕ピラジニル)〕フリル〕〕安息香酸



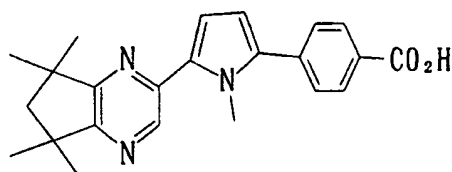
融点 ; 238 ~240 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.31(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.98(s, 2H), 7.32(br s, 2H), 7.99(br s, 4H),
8.95(br s, 1H).

実施例 5 0

4- [2- [5-[2-(5,5,7,7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジニル)]-1-メチルピロリル]] 安息香酸



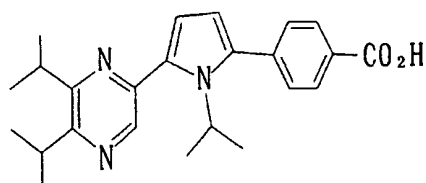
融点 ; 218 ~220 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.31(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.99(s, 2H), 3.85(s, 3H), 6.43(d, J=4.0Hz,
1H), 6.78(d, J=4.0Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 2H), 7.99(d, J=8.4Hz, 2H),
8.72(s, 1H).

実施例 5 1

4- [2- [5-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]-1-イソプロピルピロリル]] 安息香酸



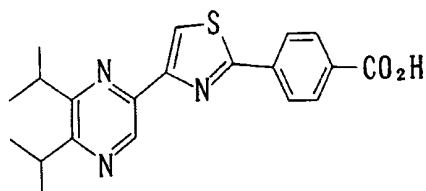
融点 ; 215 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.23(d, J=6.8Hz, 6H), 1.26(d, J=7.0Hz, 6H), 1.38(d, J=7.0Hz, 6H), 3.28-3.45(m, 2H), 4.72-4.80(m, 1H), 6.19(d, J=3.6Hz, 1H), 6.59(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H), 7.98(d, J=8.4Hz, 2H), 8.63(s, 1H).

実施例 5 2

4- [4- [2-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]チアゾリル]] 安息香酸



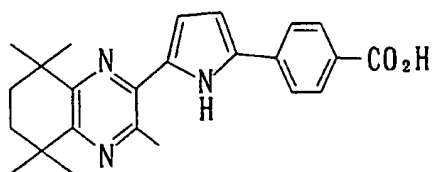
融点 ; 225 ~227 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.25(d, J=6.8Hz, 6H), 1.29(d, J=7.0Hz, 6H), 3.36-3.50(m, 2H), 8.08(d, J=8.0Hz, 2H), 8.17(d, J=8.4Hz, 2H), 8.44(s, 1H), 9.12(s, 1H).

実施例 5 3

4- {2- {5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルキノキサリル)]ピロリル} } 安息香酸

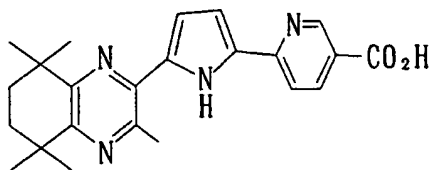


¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.27(s, 6H), 1.36(s, 6H), 1.76(s, 4H), 2.63(s, 3H), 6.71(dd, J=2.4, 4.0Hz, 1H), 6.83(dd, J=2.8, 3.6Hz, 1H), 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.94(d, J=8.4Hz, 2H), 11.16(br s, 1H).

実施例 5 4

6- {2- {5-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルキノキサリル)]ピロリル} } ニコチン酸

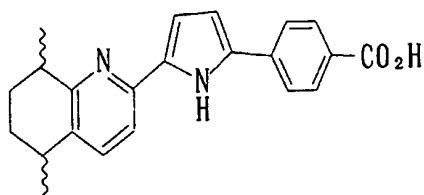


¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.27(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.77(s, 4H), 2.66(s, 3H), 6.78-6.82(m, 1H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.94(dd, J=0.8, 8.4Hz, 1H), 8.22(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 9.03(dd, J=0.8, 2.4Hz, 1H).

実施例 5 5

4- {2- {5-[2-(5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリル)]ピロリル} } 安息香酸



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

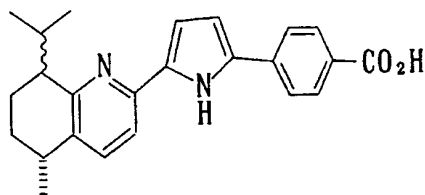
1.23, 1.24(2×d, J=6.9Hz, 3H), 1.36, 1.39(2×d, J=6.8Hz, 3H), 1.40-1.74(m, 2H), 1.80-2.08(m, 2H), 2.83-2.94(m, 2H), 6.76(m, 1H), 6.80(m, 1H), 7.55-7.63(m, 2H), 11.34(br s, 1H).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.25(m, 3H), 1.38(m, 3H), 1.50-2.10(m, 4H), 2.82-2.95(m, 2H), 6.80(m, 2H), 7.95(m, 6H).

実施例 5 6

4- {2- {5-[2-(8-イソプロピル-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

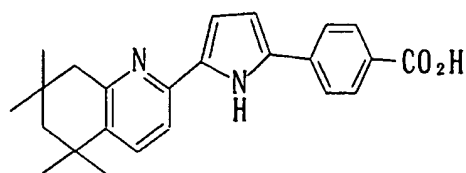


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.62(m, 3H), 1.02, 1.06(2×d, J=6.8Hz, total 3H), 1.22(d, J=6.8Hz, 3H), 1.30-2.01(m, 4H), 2.74-3.02(m, 3H), 6.84(m, 2H), 7.82-8.04(m, 6H).

実施例 5 7

4- {2- {5-[2-(5,5,7,7-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

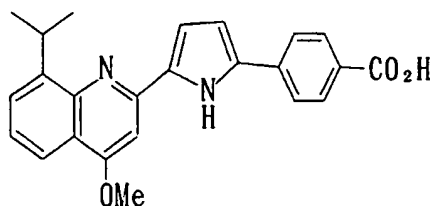


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ ;

1.03(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.63(s, 2H), 2.98(s, 2H), 6.98(m, 2H), 7.42
(m, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H), 8.18(m, 1H).

実施例 5 8

4- {2- {5-[2-(8-イソプロピル-4-メトキシキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

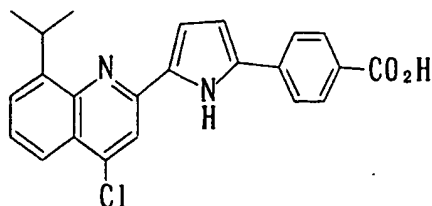


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ ;

1.33(d, J=7.0Hz, 6H), 4.11(s, 3H), 4.47(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.86(dd,
J=1.6, 3.6Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.0, 3.6Hz, 1H), 7.39(t, J=7.6Hz, 1H),
7.53(s, 1H), 7.57(dd, J=0.8, 7.2Hz, 1H), 7.90(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H),
7.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.97(d, J=8.8Hz, 2H), 11.56(br s, 1H).

実施例 5 9

4- {2- {5-[2-(4-クロロ-8-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

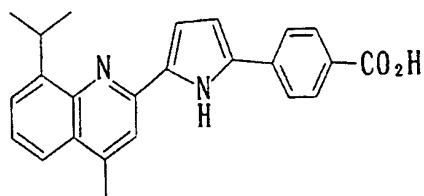


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.35(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 4.49(hept., $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.85(m, 1H), 7.19
(dd, $J=2.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.58(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.66(m, 1H), 7.86-
8.00(m, 5H), 8.36(s, 1H), 11.71(br s, 1H).

実施例 6 0

4- {2- {5-[2-(8-イソプロピル-4-メチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

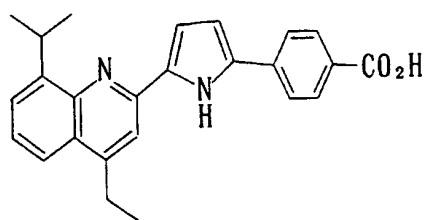


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.34(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.69(s, 3H), 4.50-4.60(m, 1H), 6.85-6.88(m, 1H),
7.07-7.10(m, 1H), 7.47(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.62(m, 1H), 7.82-7.85
(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.96(s, 4H).

実施例 6 1

4- {2- {5-[2-(4-エチル-8-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

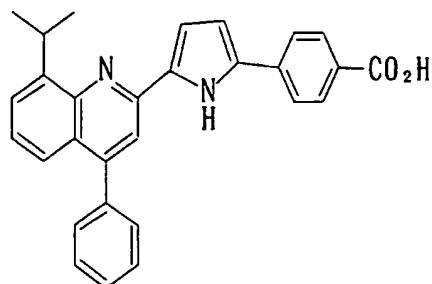


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.33(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.36(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 3.10(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.50
-4.58(m, 1H), 6.84-6.88(m, 1H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.46(t, $J=8.0\text{Hz}$,
1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.86-8.00(m, 6H), 11.57(br s, 1H).

実施例 6 2

4- {2- {5-[2-(8-イソプロピル-4-フェニルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

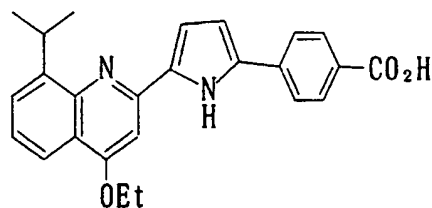


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.38(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 4.53(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.89(m, 1H),
7.16-7.19(m, 1H), 7.39-7.43(m, 1H), 7.52-7.64(m, 7H), 7.94(s, 4H),
8.07(s, 1H), 11.67(br s, 1H).

実施例 6 3

4- {2- {5-[2-(4-エトキシ-8-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸



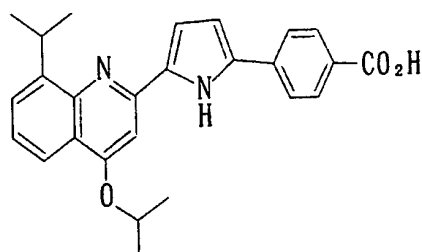
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.33(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.52(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 4.37-4.45(m, 3H), 6.87-
6.94(m, 1H), 7.16-7.26(m, 1H), 7.38-7.47(m, 1H), 7.52-7.68(m, 2H),
7.90-8.04(m, 5H).

実施例 6 4

4- {2- {5-[2-(4-イソプロポキシ-8-イソプロピルキノリル)]ピロリル} }

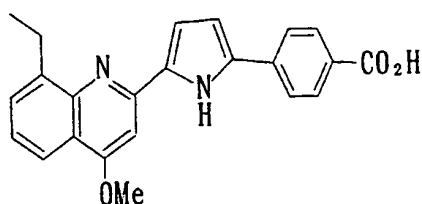
安息香酸

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.33(d, J=6.8Hz, 6H), 1.45(d, J=6.0Hz, 6H), 4.40-4.50(m, 1H), 5.07-5.14(m, 1H), 6.83-6.88(m, 1H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.37(t, J=7.6Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.56(d, J=6.8Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 1H), 7.92(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 11.52(s, 1H), 12.80-12.88(m, 1H).

実施例 6 5

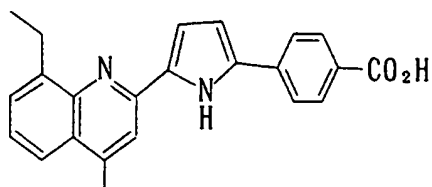
4- {2- {5-[2-(8-エチル-4-メトキシキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 3.29-3.38(m, 2H), 4.16(s, 3H), 6.89-6.94(m, 1H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.90-8.00(m, 5H).

実施例 6 6

4- {2- {5-[2-(8-エチル-4-メチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

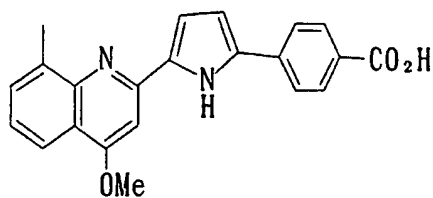


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 2.69(s, 3H), 3.32-3.40(m, 2H), 6.84-6.88(m, 1H),
7.06-7.10(m, 1H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.82-7.86(m,
1H), 7.92(s, 1H), 7.95(s, 4H), 11.53(br s, 1H).

実施例 6 7

4- {2- {5-[2-(4-メトキシ-8-メチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

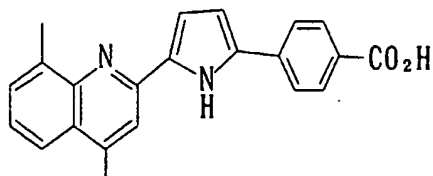


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

2.79(s, 3H), 4.11(s, 3H), 6.84-6.88(m, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.32(t,
J=7.6Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.87-7.92(m, 1H), 7.92-
7.98(m, 4H).

実施例 6 8

4- {2- {5-[2-(4,8-ジメチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

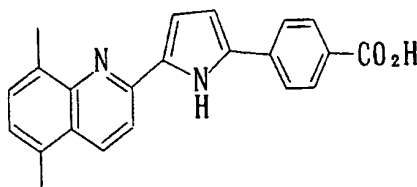


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

2.70(s, 3H), 2.83(s, 3H), 6.86-6.90(m, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.83-7.87(m, 1H), 7.90-7.94(m, 1H), 7.96(s, 4H).

実施例 6 9

4- {2- {5-[2-(5,8-ジメチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

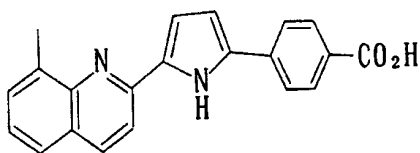


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

2.59(s, 3H), 2.77(s, 3H), 6.84(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.20(d, J=6.8Hz, 1H), 7.44(d, J=6.8Hz, 1H), 7.94(m, 4H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 8.37(d, J=8.8Hz, 1H), 11.55(s, 1H).

実施例 7 0

4- {2- {5-[2-(8-メチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

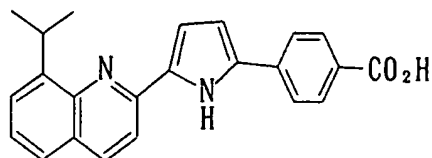


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

2.82(s, 3H), 6.76(dd, J=2.4, 3.6Hz, 1H), 7.08(dd, J=2.0, 3.6Hz, 1H), 7.36(t, J=7.6Hz, 1H), 7.55(d, J=7.0Hz, 1H), 7.69(d, J=8.0Hz, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H), 7.91(d, J=8.4Hz, 2H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 8.25(d, J=8.4Hz, 1H), 11.45(s, 1H).

実施例 7 1

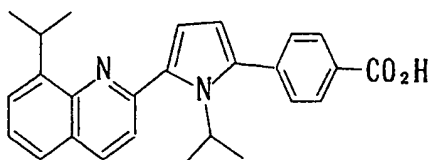
4- {2- {5-[2-(8-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.35(d, J=7.2Hz, 6H), 4.52(quint., J=7.2Hz, 1H), 6.82(m, 1H), 7.09(m, 1H), 7.43(t, J=7.6Hz, 1H), 7.59(d, J=7.2Hz, 1H), 7.69(d, J=8.0Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 7.96(m, 2H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 8.27(d, J=8.4 Hz, 1H), 11.55(s, 1H).

実施例 7 2

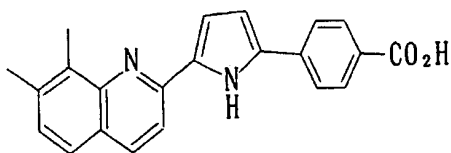
4- {2- {5-[2-(8-イソプロピルキノリル)]-1-イソプロピルピロリル} } 安息香酸

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

1.38(d, J=6.8Hz, 6H), 1.48(d, J=7.2Hz, 6H), 4.47(quint., J=7.0Hz, 1H), 5.54(quint., J=7.0Hz, 1H), 6.25(d, J=4.0Hz, 1H), 6.71(d, J=4.0Hz, 1H), 7.47(t, J=8.0Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 7.73(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 8.19(d, J=8.0Hz, 2H).

実施例 7 3

4- {2- {5-[2-(7,8-ジメチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

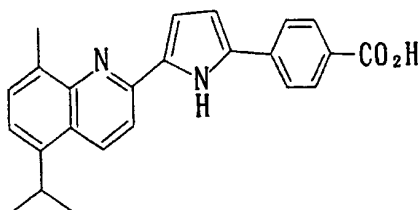


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

2.45(s, 3H), 2.7(s, 3H), 6.86(dd, J=2.4, 3.6Hz, 1H), 7.09(dd, J=2.4, 3.6Hz, 1H), 7.32(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92-7.99(m, 5H), 8.22(d, J=8.8Hz, 1H), 11.60(s, 1H), 12.84(br s, 1H).

実施例 7 4

4- {2- {5-[2-(5-イソプロピル-8-メチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

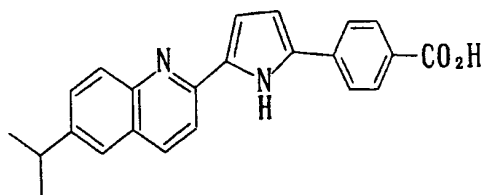


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.31(d, J=6.8Hz, 6H), 2.78(s, 3H), 3.69(quint., J=6.8Hz, 1H), 6.87(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 7.51(d, J=7.2Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.52(d, J=8.8Hz, 1H), 11.58(s, 1H).

実施例 7 5

4- {2- {5-[2-(6-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

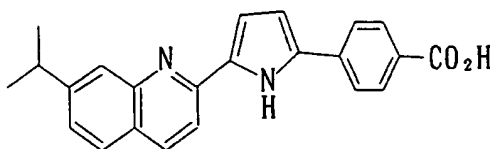


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.30(d, J=6.8Hz, 6H), 3.09(quint., J=6.8Hz, 1H), 6.94(m, 2H), 7.70-7.80(m, 3H), 7.92-8.14(m, 6H).

実施例 7 6

4- {2- {5-[2-(7-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

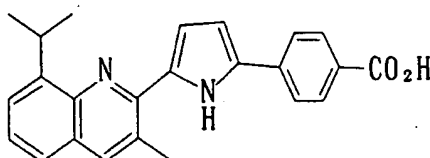


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.32(d, J=6.8Hz, 6H), 3.23(quint., J=6.8Hz, 1H), 7.02(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.92-8.20(m, 9H).

実施例 7 7

4- {2- {5-[2-(8-イソプロピル-3-メチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

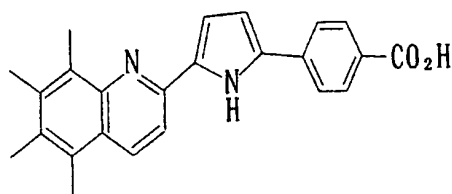


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.34(d, J=6.8Hz, 6H), 4.52(quint., J=6.8Hz, 1H), 6.87(m, 2H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H), 7.55(d, J=7.2Hz, 1H), 7.66(d, J=7.6Hz, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 8.14(s, 1H), 11.31(s, 1H).

実施例 7 8

4- {2- {5-[2-(5,6,7,8-テトラメチルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

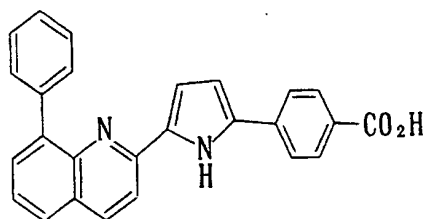


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

2.36(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.82(s, 3H), 6.86(m, 1H), 7.06
(m, 1H), 7.90-7.98(m, 5H), 8.41(d, J=8.8Hz, 1H), 11.58(s, 1H).

実施例 7 9

4- {2- {5-[2-(8-フェニルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸

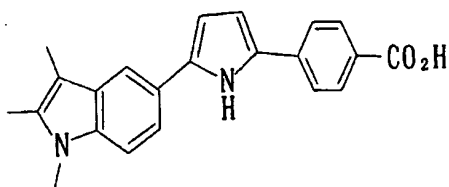


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

6.84(m, 1H), 6.93(m, 1H), 7.44(t, J=7.2Hz, 1H), 7.52-7.60(m, 3H),
7.78(d, J=7.2Hz, 1H), 7.84(m, 4H), 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.4
Hz, 2H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.43(d, J=8.8Hz, 1H).

実施例 8 0

4- {2- {5-[5-(1,2,3-トリメチルインドリル)]ピロリル} } 安息香酸

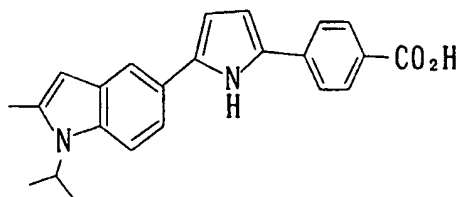


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

2.24(s, 3H), 2.32(s, 3H), 3.63(s, 3H), 6.50-6.56(m, 1H), 6.70-6.78
(m, 1H), 7.32-7.35(m, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.84-7.90(m, 5H).

実施例 8 1

4- {2- {5-[5-(1-イソプロピル-2-メチルインドリル)]ピロリル} } 安息香酸

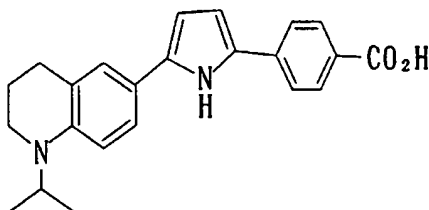


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ :

1.64(d, J=7.2Hz, 6H), 2.46(s, 3H), 4.66(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.24(s,
1H), 6.54-6.56(m, 1H), 6.75-6.77(m, 1H), 7.33(dd, J=0.8, 8.4Hz, 1H),
7.49(d, J=8.8Hz, 1H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.68(d, J=0.8Hz, 1H), 8.11
(d, J=8.4Hz, 2H), 8.70(br s, 1H).

実施例 8 2

4- {2- {5-[6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソプロピルキノリル)]ピロリル} } 安息香酸



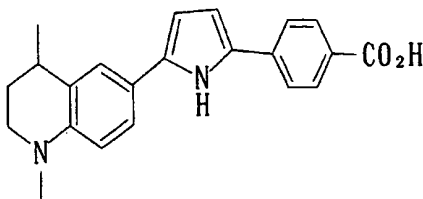
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.10(d, J=7.4Hz, 6H), 1.82(q, J=7.2Hz, 2H), 2.70(t, J=7.2Hz, 2H), 3.10

(t, J=7.2Hz, 2H), 4.04-4.15(m, 1H), 6.35(br s, 1H), 6.64-6.73(m, 2H),
7.32(d, J=2.0Hz, 1H), 7.38(dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H),
7.83(d, J=8.4Hz, 2H), 11.10(br s, 1H).

実施例 8 3

4- {2- {5-[6-(1,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリル)]ピロリル} }
安息香酸

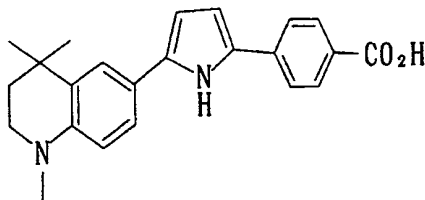


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.27(d, J=6.8Hz, 3H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.92-2.02(m, 1H), 2.82-2.94
(m, 4H), 3.12-3.26(m, 2H), 6.39(br s, 1H), 6.58(d, J=8.4Hz, 1H), 6.70
(br s, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.80-7.88(m, 4H), 11.10(br s, 1H),
12.70(br s, 1H).

実施例 8 4

4- {2- {5-[6-(1,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリル)]ピロリル} }
安息香酸



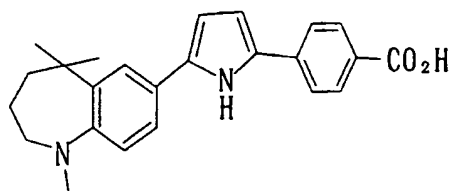
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.30(s, 6H), 1.70-1.78(m, 2H), 2.85(br s, 3H), 3.15-3.25(m, 2H), 6.40

-6.75(m, 3H), 7.40-7.60(m, 2H), 7.75-8.00(m, 4H).

実施例 8 5

4- {2- {5-[7-(1,5,5-トリメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピニル)]ピロリル} } 安息香酸



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

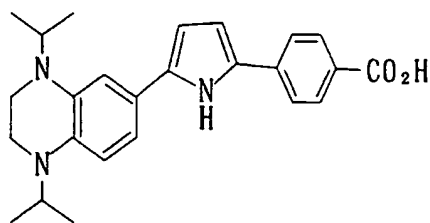
1.39(s, 6H), 1.54-1.62(m, 2H), 1.70-1.78(m, 2H), 2.80-2.86(m, 5H),

6.44-6.50(m, 1H), 6.71-6.73(m, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47-7.51

(m, 1H), 7.54-7.56(m, 1H), 7.81-7.90(m, 4H).

実施例 8 6

4- {2- {5-[6-(1,4-ジイソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリル)]ピロリル} } 安息香酸



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ :

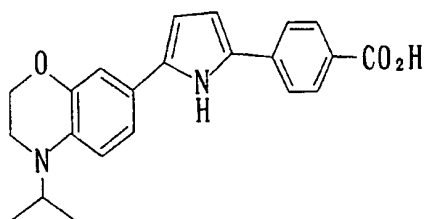
1.21(br s, 12H), 3.20(br s, 4H), 4.05(br s, 2H), 6.60-6.68 (m, 3H),

7.40-7.70(m, 2H), 8.00-8.20(m, 2H), 8.60(br s, 2H).

実施例 8 7

4- {2- {5-[7-(4-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル)]

ピロリル} } 安息香酸

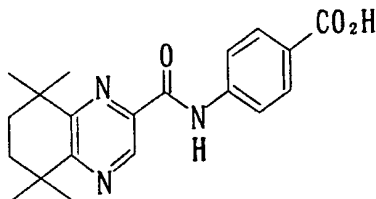


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.11(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 3.19(br s, 2H), 4.10(hept., $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.17
(br s, 2H), 6.40(br s, 1H), 6.69(br s, 1H), 6.80(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H),
7.15-7.20(m, 2H), 7.80-7.88(m, 4H), 11.13(br s, 1H), 12.63(br s, 1H).

実施例 8 8

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-キノキサリンカルバモイル) 安息香酸



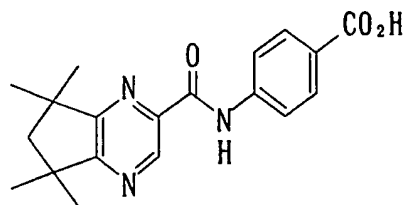
融点 ; 257 ~259 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.30(s, 6H), 1.40(s, 6H), 1.81(s, 4H), 7.97(s, 4H), 9.05(s, 1H),
10.44(s, 1H).

実施例 8 9

4-(5,5,7,7-テトラメチル-2-シクロペンタ[b]ピラジンカルバモイル) 安息香酸



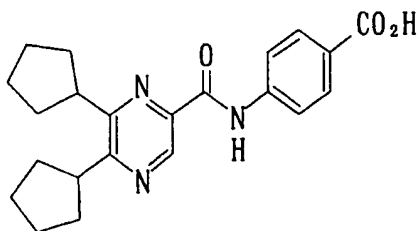
融点 : 236 ~ 238 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 41(s, 6H), 1. 43(s, 6H), 2. 09(s, 2H), 7. 90(d, J=8. 8Hz, 2H), 8. 16(d, J=8. 8Hz, 2H), 9. 30(s, 1H), 9. 93(s, 1H).

実施例 9 0

4-(2,3-ジシクロペンチル-2-ピラジンカルバモイル)安息香酸



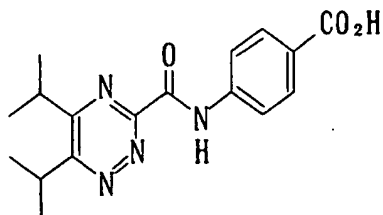
融点 : 248 ~ 250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 70-2. 14(m, 16H), 3. 50-3. 60(m, 2H), 7. 85(d, J=8. 8Hz, 2H), 8. 15(d, J=8. 8Hz, 2H), 9. 22(s, 1H), 9. 93(s, 1H).

実施例 9 1

4-(5,6-ジイソプロピル-3-[1,2,4]トリアジンカルバモイル)安息香酸



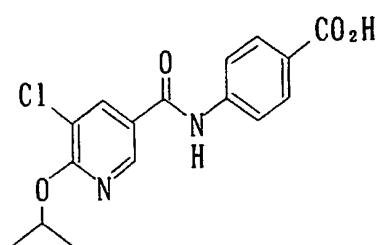
融点 ; 182 ~ 184 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.28(d, J=6.8Hz, 6H), 1.37(d, J=6.8Hz, 6H), 3.44(quint., J=6.8Hz, 1H),
3.56(quint., J=6.8Hz, 1H), 7.95(d, J=8.6Hz, 2H), 7.98(d, J=8.6Hz, 2H),
11.15(s, 1H), 12.80(br s, 1H).

実施例 9 2

4-(3-クロロ-2-イソプロピルオキシ-5-ピリジンカルバモイル)安息香酸



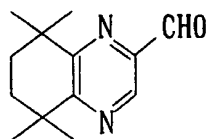
融点 ; 251 ~ 253 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1.35(d, J=6.2Hz, 6H), 5.38(hept., J=6.2Hz, 1H), 7.86(d, J=8.8Hz, 2H),
7.93(d, J=8.8Hz, 2H), 8.39(br s, 1H), 8.70(br s, 1H), 10.53(br s, 1H).

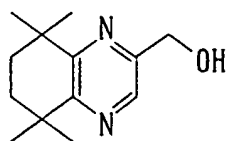
参考例 1

5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン-2-カルバル
デヒド



工程 1

5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン-2-メタノール



3,3,6,6-テトラメチル-1,2-シクロヘキサンジオン14.0g, DL-2,3-ジアミノプロピオニックアシッド　　ヒドロブロミド15.4g, 水酸化ナトリウム13.3gにメタノール500mlを加え、二日間加熱還流した。反応液を放冷後、濃硫酸15mlを加え、8時間加熱還流した。放冷後、減圧下に濃縮し、残渣を飽和重曹水に注ぎ中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、無色油状物質15.0gを得た。

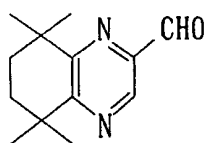
これをテトラヒドロフラン250 mlに溶解し、窒素気流下、-78℃でジイソブチルアルミニウムヒドライドのヘキサン1 M溶液を滴下した。室温に昇温して1時間攪拌後、-78℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水を加え反応を停止した。室温に昇温後、攪拌下に水を加え析出した沈殿を濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；20%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物7.7 gを無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.32(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.80(s, 4H), 3.62(t, J=5.1Hz, 1H), 4.74(d, J=5.1Hz, 2H), 8.31(s, 1H).

工程 2

5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド



窒素気流下、 -60°C にてオキザリルクロリド4.58m l のジクロロメタン250 m l 溶液に、ジメチルスルフォキサイド7.45m l のジクロロメタン17m l 溶液を滴下し5 分間攪拌した。

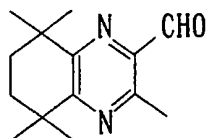
次いで、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン-2-メタノール 7.7g のジクロロメタン 120m l 溶液を滴下し15分間攪拌した後、トリエチルアミン35.1m l を滴下し5 分間攪拌した。室温に昇温して15分間攪拌した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物6.7 g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.35(s, 6H), 1.37(s, 6H), 1.83(s, 4H), 8.91(s, 1H), 10.1(s, 1H).

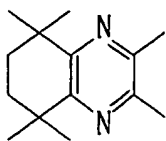
参考例 2

5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド



工程 1

5,6,7,8-テトラヒドロ-2,3,5,5,8,8-ヘキサメチルキノキサリン



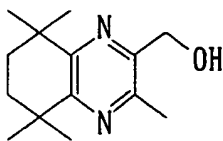
窒素気流下、リチウムアルミニウムヒドリド19.6gをテトラヒドロフラン300mlに懸濁し加熱還流しながらジメチルグリオキシム15gのテトラヒドロフラン300ml溶液を滴下した。5時間加熱還流した後、0℃に冷却し水19.6ml、15%水酸化ナトリウム水溶液19.6ml、水39.2mlを順次滴下した。生じた沈澱物をセライトで濾過し、ろ液を濃縮し無色油状物質4.7gを得た。これを酢酸30mlに溶解し2,2,5,5-テトラメチル-1,2-ヘキサンジオンを加え2時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：2%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物2.7gを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.28(s, 12H), 1.74(s, 4H), 2.44(s, 6H).

工程 2

5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルキノキサリン-2-メタノール



5,6,7,8-テトラヒドロ-2,3,5,5,8,8-ヘキサメチルキノキサリン570mgを四塩化炭素10mlに溶解しN-プロモサクシイミド511mg、少量のアゾビスイソブ

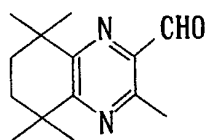
チロニトリルを加え2時間加熱還流した。反応液を冷却後、ヘキサン10mlを加え沈澱物を濾過し、ろ液を減圧下に濃縮して無色油状物質を得た。これを1,4-ジオキサン10mlに溶解し、水10ml、炭酸ナトリウム553mgを加えて3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物436mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.30(s, 6H), 1.31(s, 6H), 1.78(s, 4H), 2.38(s, 3H).

工程 3

5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルキノキサリン-2-カルバルデヒド



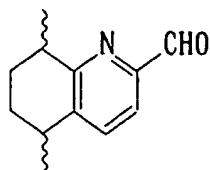
窒素気流下、 -60°C にてオキサリルクロリド $797\mu\text{l}$ のジクロロメタン 6 ml 溶液に、ジメチルスルフォキサイド $923\mu\text{l}$ のジクロロメタン 2 ml 溶液を滴下し 5 分間攪拌した。次いで、5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルキノキサリン-2-メタノール 1g のジクロロメタン 6 ml 溶液を滴下し 15 分間攪拌した後、トリエチルアミン 4.8 ml を滴下し 5 分間攪拌した。室温に昇温して 15 分間攪拌した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物 940mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.32(s, 6H), 1.33(s, 6H), 1.82(s, 4H), 2.78(s, 3H), 10.13(s, 1H).

参考例 3

5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルバアルデヒド



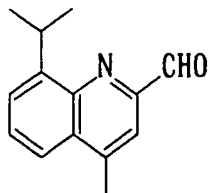
オキシ塩化リン18.6g(0.12mol)を N,N-ジメチルホルムアミド29.2g(0.4 mol)に氷冷下滴下した。室温で30分間攪拌した後、再び氷浴で冷やし、5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン17.0g(0.1mol)をゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌した後、氷水にあけ炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製すると、標記化合物11.4gが赤褐色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.31, 1.33(2×d, J=7.1Hz, total 3H), 1.40, 1.44(2×d, J=7.1Hz, total 3H), 1.45-1.79(m, 2H), 1.86-2.20(m, 2H), 2.94-3.12(m, 2H), 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.73(d, J=7.9Hz, 1H), 10.01(s, 1H).

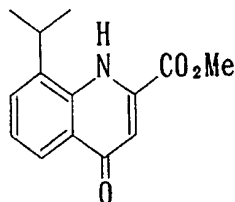
参考例 4

8-イソプロピル-4-メチルキノリン-2-カルバアルデヒド



工程 1

8-イソプロピルキノロン-2-カルボン酸メチル



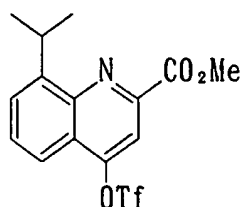
2-イソプロピルアニリン10g, トリトン B 3.1mlをメタノール200ml に溶解し、攪拌下にジメチルアセチレンジカルボキシレート9.1ml 滴下して一日攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、褐色油状物質2.6gを得た。これをジフェニルエーテル20mlに溶解し250°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；50%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物1gを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.42(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.28(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.06(s, 3H), 6.97(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.36(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.23(dd, $J=0.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 9.10(br s, 1H).

工程 2

4-トリフルオロメタンсульホニルオキシ-8-イソプロピルキノリン-2-カルボン酸メチル



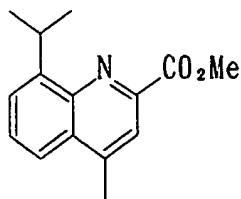
窒素気流下、8-イソプロピルキノロン-2-カルボン酸メチル4.2g、2,6-ルチジン3ml、4-ジメチルアミノピリジン209mgをジクロロメタン100mlに溶解し、0℃で無水トリフルオロメタンスルホン酸3.2mlを滴下した後、室温で一日攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物6.3gを無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ;

1.40(d, J=6.8Hz, 6H), 4.08(s, 3H), 4.43(hept., J=6.8Hz, 1H), 7.77(t, J=8.0Hz, 1H), 7.80(dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H), 7.95(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H).

工程 3

8-イソプロピル-4-メチルキノリン-2-カルボン酸メチル

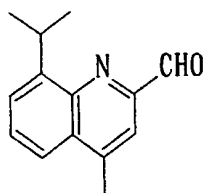


窒素気流下、室温で塩化亜鉛1.8gをテトラヒドロフラン30mlに懸濁しメチルリチウムの1.4Mテトラヒドロフラン溶液9.5mlを滴下し1時間攪拌した。

この懸濁液を4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-8-イソプロピルキノリン-2-カルボン酸メチル 1 g、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム153mg のテトラヒドロフラン20ml溶液に滴下し65時間室温で攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 2%酢酸エチル/n-ヘキサン)に付し、標記化合物125mgを無色固体として得た。

工程 4

8-イソプロピル-4-メチルキノリン-2-カルバアルデヒド



8-イソプロピル-4-メチル-2-キノリンカルボン酸メチルをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、窒素気流下、0℃でジイソブチルアルミニウムヒドライドのヘキサン 1 M溶液 2.46mlを滴下した。2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水を加え反応を停止した。さらに水を加え析出した沈殿を濾過した。濾液を減圧下に濃縮することにより8-イソプロピル-4-メチルキノリン-2-メタノール107mg を無色油状物質として得た。窒素気流下、-60℃にてオキザリルクロリド 172 μ l のジクロロメタン 1 ml溶液に、ジメチルスルフォキサイド 210 μ l のジクロロメタン 0.5ml 溶液を滴下し5分間攪拌した。次いで、8-イソプロピル-4-メチル-2-キノリンメタノール107mg のジクロロメタン 2 ml溶液を滴下し15分間攪拌した後、トリエチルアミン 1 mlを滴下し5分間攪拌した。室温に昇温して1時間攪拌した後、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

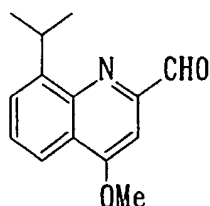
乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：3%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物87mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.35(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 2.70(d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 4.44(hept., $J=7.0\text{Hz}$, 1H),
7.59(t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.63(dd, $J=1.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H),
7.83(dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 10.13(s, 1H).

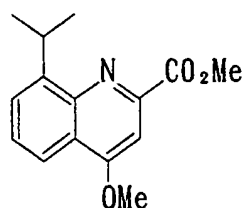
参考例 5

8-イソプロピル-4-メトキシキノリン-2-カルバルデヒド



工程 1

8-イソプロピル-4-メトキシキノリン-2-カルボン酸メチル



8-イソプロピルキノロン-2-カルボン酸メチル700mg をN,N-ジメチルフォルムアミド10mlに溶解し、炭酸カリウム1.2g、メチルアイオダイド 195 μ lを加え50°Cで1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸

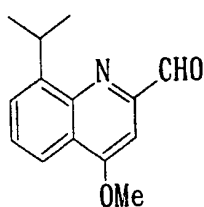
エチル/n-ヘキサン) に付し、標記化合物710mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.37(d, J=6.8Hz, 6H), 4.05(s, 3H), 4.10(s, 3H), 4.42(hept., J=6.8Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.56(t, J=7.6Hz, 1H), 7.65(dd, J=1.2, 7.2Hz, 1H), 8.07(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

工程 2

8-イソプロピル-4-メトキシキノリン-2-カルバアルデヒド



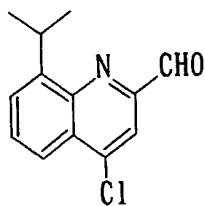
参考例 4 の工程 4 と同様にして標記化合物597mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.40(d, J=7.0Hz, 6H), 4.10(s, 3H), 4.45(hept., J=7.0Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.59(dd, J=7.2, 8.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=1.2, 7.2Hz, 1H), 8.10(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 10.15(s, 1H).

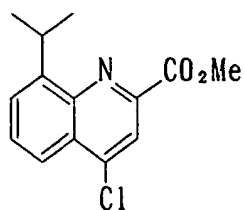
参考例 6

4-クロロ-8-イソプロピルキノリン-2-カルバアルデヒド



工程 1

4-クロロ-8-イソプロピルキノリン-2-カルボン酸メチル



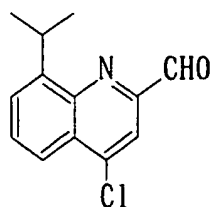
8-イソプロピルキノロン-2-カルボン酸メチル700mg、五塩化リン100mgをオキシ塩化リン6mlに溶解し、80°Cで15時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物680mgを淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.39(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 4.06(s, 3H), 4.44(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.70(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.73(dd, $J=2.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.13(dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.24(s, 1H).

工程 2

4-クロロ-8-イソプロピルキノリン-2-カルバアルデヒド



参考例 4 の工程 4 と同様にして標記化合物456mgを淡黄色固体として得た。

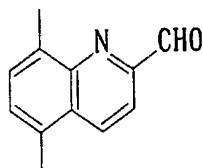
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.34(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 4.40(hept., $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.67(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.70(dd, $J=2.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.01(s, 1H), 8.09(dd, $J=2.4, 6.8\text{Hz}$, 1H),

10.11(s, 1H).

参考例 7

5,8-ジメチルキノリン-2-カルバアルデヒド



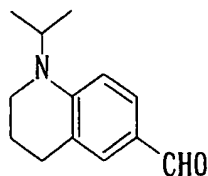
2,5-ジメチルアニリン10.0 gを50mlの 6N-塩酸50mlに溶解し、これに還流下でクロトンアルデヒド6.8ml を滴下した。滴下終了後、さらに1時間加熱還流し、反応を停止した。室温まで放冷後水、5N-水酸化ナトリウムを加え中和した後、酢酸エチルで抽出した(200ml×2)。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後ろ液を濃縮して得られる生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し5.8gの2,5,8-トリメチルキノリンを得た。2,5,8-トリメチルキノリン3.6g、二酸化セレン2.8gをエタノール 30ml に溶解し、6時間加熱還流した。エタノールを留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2.3gの生成物を得た。¹H-NMRより、これは原料、アルデヒド、およびアルデヒドのジエチルアセタール体の混合物であることがわかったので、これを6N-塩酸(10 ml) - THF(20ml) と処理した。酢酸エチルで抽出し(100ml×2)、有機層をあわせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を濃縮して得られる生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し1.9gの標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

2.68(s, 3H), 2.85(s, 3H), 7.39(d, J=7.2Hz, 1H), 7.54(d, J=7.2Hz, 1H),
8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 8.44(d, J=8.8Hz, 1H), 10.23(s, 1H).

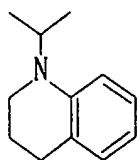
参考例 8

1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルバルデヒド



工程 1

1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン



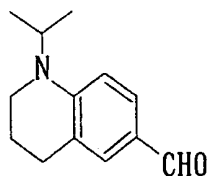
1,2,3,4-テトラヒドロキノリン13.8gをN,N-ジメチルフォルムアミド60mlに溶解し、ヨウ化イソプロピル21.1gと炭酸カリウム20.6gを加え、60°Cで5時間加熱攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；3%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物13.1gを無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.20(d, J=6.8Hz, 6H), 1.92(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.76(t, J=6.0Hz, 2H),
3.18(t, J=6.0Hz, 2H), 4.13(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.57(dt, J=0.8, 7.2Hz,
1H), 6.71(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 7.05-7.10(m, 1H).

工程 2

1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルバルデヒド



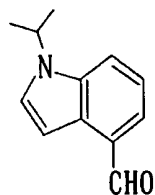
オキシ塩化リン18.6g をN,N-ジメチルフォルムアミド29.2g に氷冷下滴下した。室温で30分間攪拌した後、再び氷冷下で1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン17.5g をゆっくりと滴下した。室温で1時間攪拌した後、氷水にあけ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物11.4gを赤褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.23(d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.90(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.75(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H),
3.27(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.20(hept., $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H),
7.45(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55(dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$, 1H), 9.64(s, 1H).

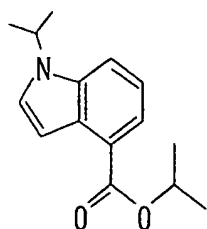
参考例 9

1-イソプロピルインドール-4-カルバアルデヒド



工程 1

1-イソプロピルインドール-4-カルボン酸イソプロピル



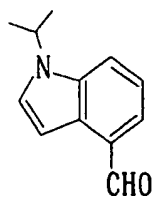
インドール-4-カルボン酸2.5gを乾燥N,N-ジメチルフォルムアミド50mlに溶解し、2-ヨードプロパン6.3gを加えた。氷冷下、水素化ナトリウム（60%油性）を徐々に加え、室温で10時間攪拌した。得られた反応混合物に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物2.6gを黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

- 1.43(d, J=6.4Hz, 6H), 1.54(d, J=6.4Hz, 6H), 4.72(hept., J=6.8Hz, 1H),
5.34(hept., J=6.0Hz, 1H), 7.16(dd, J=0.8, 3.6Hz, 1H), 7.24(t, J=8.0Hz,
1H), 7.57(dd, J=0.8, 8.4Hz, 1H), 7.90(dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H).

工程 2

1-イソプロピルインドール-4-カルバルデヒド



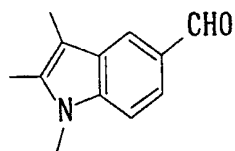
1-イソプロピルインドール-4-カルボン酸イソプロピル2.6gをジイソブチルアルミニウムヒドライドで還元、続いて二酸化マンガンで酸化することにより標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.56(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 4.75(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.36(m, 2H), 7.44
(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.67(m, 2H), 10.25(s, 1H).

参考例 1 0

1,2,3-トリメチル-インドール-5-カルバアルデヒド



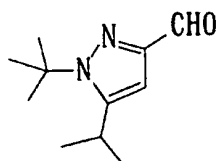
1,2,3-トリメチル-インドールから参考例 3 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.29(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.69(s, 3H), 7.30(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd,
 $J=0.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.03(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 10.02(s, 1H).

参考例 1 1

5-イソプロピル-1-ターシャリーブチルピラゾール-3-カルバアルデヒド



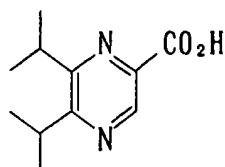
5-イソプロピル-1-ターシャリーブチルピラゾールから参考例 3 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.28(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.68(s, 9H), 3.32-3.40(m, 1H), 6.66(s, 1H),
9.88(s, 1H).

参考例 1 2

5,6-ジイソプロピルピラジン-2-カルボン酸



2,5-ジメチル-3,4-ヘキサンジオン 600mg、DL-2,3-ジアミノプロピオンニックアシッド ハイドロクロリド 593mg、水酸化ナトリウム 675mg にメタノール30ml を加え、10時間加熱還流し、さらに一晩室温で攪拌した。次いで反応液に濃硫酸 2ml を加え、8時間加熱還流した。放冷後、減圧下に濃縮し、残渣を飽和重曹水に注ぎ中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、無色油状物質100mgを得た。これをエタノール10ml に溶解し、5規定水酸化ナトリウム 2ml を加え3時間攪拌した。反応液に水を加え塩酸水溶液でPHを弱酸性に調節し析出した結晶を濾取、水洗の後減圧下に乾燥し標記化合物80mgを無色固体として得た。

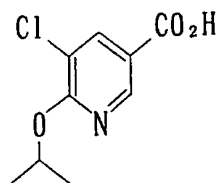
融点；128 ~130 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ；

1.32(d, J=6.8Hz, 6H), 1.33(d, J=6.8Hz, 6H), 3.44(hept., J=6.8Hz, 1H),
3.46(hept., J=6.8Hz, 1H), 9.19(s, 1H).

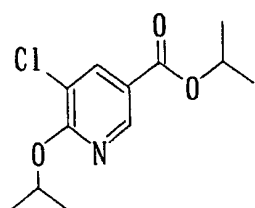
参考例 1 3

5-クロロ-3-イソプロキシ-3-ピリジンカルボン酸



工程 1

5-クロロ-3-イソプロポキシ-3-ピリジンカルボン酸イソプロピル

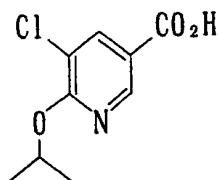


5-クロロ-6-ヒドロキシニコチン酸1.0gをN,N-ジメチルフォルムアミド20 mlに溶解し、炭酸カリウム4.78 g、2-ヨードプロパン1.26mlを加えて80°Cで4時間加熱攪拌した。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物600mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.35(d, J=6.0Hz, 6H), 1.40(d, J=6.0Hz, 6H), 5.23(hept., J=6.0Hz, 1H),
5.43(hept., J=6.0Hz, 1H), 8.17(d, J=2.4Hz, 1H), 8.67(d, J=2.0Hz, 1H).

工程 2



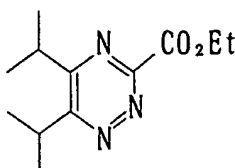
5-クロロ-3-イソプロポキシ-3-ピリジンカルボン酸イソプロピル300mg
を参考例12と同様に加水分解して、標記化合物195mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 42(d, J=6. 2Hz, 6H), 5. 46(hept., J=6. 2Hz, 1H), 8. 23(d, J=2. 0Hz, 1H),
8. 75(d, J=2. 2Hz, 1H).

参考例 1 4

5, 6-ジイソプロピル-3-[1, 2, 4]トリアジンカルボン酸エチル



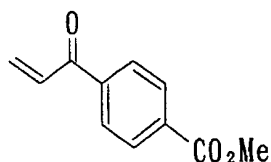
2, 5-ジメチル-3, 4-ヘキサンジオン2. 5g及び2-アミノ-2-ヒドラゾノ酢酸エチル2. 3gの酢酸10ml懸濁液を窒素気流下、100°Cで2時間加熱攪拌した。放冷後反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：10%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物2. 3gを黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 34(d, J=6. 8Hz, 6H), 1. 43(d, J=6. 8Hz, 6H), 1. 46(t, J=7. 2Hz, 3H), 3. 34
(hept., J=6. 8Hz, 1H), 3. 46(hept., J=6. 8Hz, 1H), 4. 53(d, J=7. 2Hz, 2H).

参考例 1 5

4-アクリロイル-安息香酸メチル



テレフタルアルデヒド酸メチル13.6gをテトラヒドロフラン150mlに溶解し、これにビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M)100mlを -78°C で滴下し、さらにこの温度で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(200ml \times 2)。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、11.6gのアリルアルコール体を得た。

アリルアルコール体11.6gをジクロロメタン600mlに溶解し、モレキュラシーブ(3A)3g、重クロム酸ピリジニウム27gを加え、室温で4時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物5.5gを無色固体として得た。

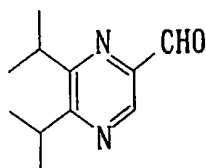
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

3.96(s, 3H), 6.00(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.46(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 7.14(dd, $J=10.4, 17.2\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.14(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

上記方法と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 16

5,6-ジイソプロピルピラジン-2-カルバアルデヒド

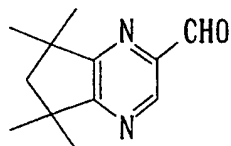


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 31(d, J=6.8Hz, 6H), 1. 33(d, J=6.8Hz, 6H), 3. 43(hept., J=6.8Hz, 1H),
3. 44(hept., J=6.8Hz, 1H), 8. 92(s, 1H), 10. 12(s, 1H).

参考例 1 7

5. 5. 7. 7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジン-2-カルバアルデヒド



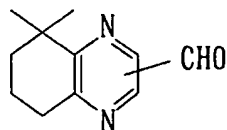
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 38(s, 6H), 1. 40(s, 1H), 2. 06(s, 2H), 8. 94(s, 1H), 10. 13(s, 1H).

参考例 1 8

5. 6. 7. 8-テトラヒドロ-5, 5-ジメチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド,

5. 6. 7. 8-テトラヒドロ-8, 8-ジメチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド混
合物

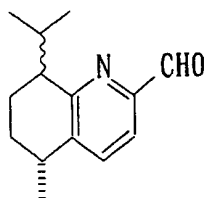


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 37, 1. 39(2×s, total 6H), 1. 82-1. 86(m, 2H), 1. 93-2. 01(m, 2H), 3. 05
(t, J=6.4Hz, 2H), 8. 87, 8. 94(2×s, total 1H), 10. 09, 10. 10(2×s,
total 1H).

参考例 1 9

8-イソプロピル-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-カルバアルヒ
ド

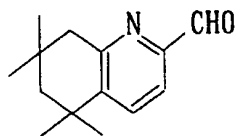


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.63, 0.70(2×d, J=6.8Hz, total 3H), 1.06, 1.09(2×d, J=6.8Hz, total 3H), 1.29, 1.32(2×d, J=6.8Hz, total 3H), 1.38-2.09(m, 4H), 2.81-3.04(m, 3H), 7.55-7.73(m, 2H), 10.01(s, 1H).

参考例 20

5,5,7,7-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルバアルデヒド

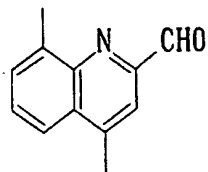


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.04(s, 6H), 1.35(s, 6H), 1.66(s, 2H), 2.81(s, 2H), 7.80(s, 2H), 10.02(s, 1H).

参考例 21

4,8-ジメチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド

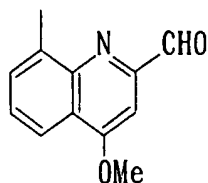


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.55(s, 3H), 2.77(d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 2.90(s, 3H), 7.53(dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.67(m, 1H), 7.86(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.92(m, 1H), 10.23 (s, 1H).

参考例 2 2

4-メトキシ-8-メチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド

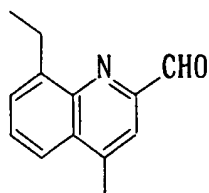


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.80(s, 3H), 4.04(s, 3H), 7.45(dd, $J=6.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.32(s, 1H), 7.55-7.58(m, 1H), 8.02-8.05(m, 1H), 10.10(s, 1H).

参考例 2 3

8-エチル-4-メチルキノキサリン-2-カルバアルデヒド

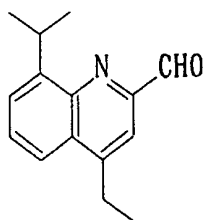


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.34(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.70(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 3.34(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J=2.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.84(dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 10.12(s, 1H).

参考例 2 4

4-エチル-8-イソプロピルキノキサリン-2-カルバアルデヒド

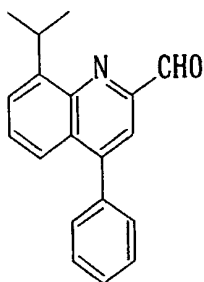


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.41(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.43(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 3.17(dq, $J=0.8, 7.6\text{Hz}$, 2H),
4.51(hept., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.65(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.69(dd, $J=2.0, 7.2\text{Hz}$,
1H), 7.88(s, 1H), 7.95(dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 10.20(s, 1H).

参考例 2 5

8-イソプロピル-4-フェニルキノキサリン-2-カルバアルデヒド

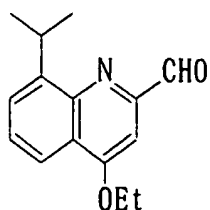


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.45(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 4.56 (hept., $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.56(m, 5H),
7.59(dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J=1.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.82(dd, $J=1.6,$
8.4Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 10.28(s, 1H).

参考例 2 6

4-エトキシ-8-イソプロピルキノキサリン-2-カルバアルデヒド

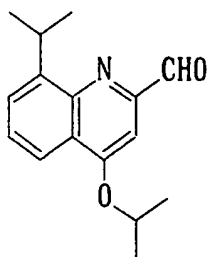


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.40(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.58(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 4.34(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.45
(hept., $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.34(s, 1H), 7.58(dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.67(dd,
 $J=1.2, 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.13(dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 10.15(s, 1H).

参考例 27

4-イソプロポキシ-8-イソプロピルキノキサリン-2-カルバアルデヒド

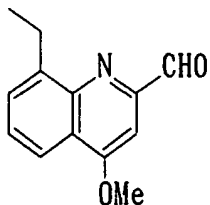


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.40(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.50(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 4.40-4.48(m, 1H), 4.90-
4.96(m, 1H), 7.57(dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.68(m, 1H), 8.12(dd, $J=$
1.2, 8.0Hz, 1H), 10.15(s, 1H).

参考例 28

8-エチル-4-メトキシキノキサリン-2-カルバアルデヒド

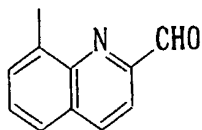


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.40(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 3.36(q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.11(s, 3H), 7.38(s, 1H),
7.56(dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.65(m, 1H), 8.10(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H),
10.15(s, 1H).

参考例 29

8-メチルキノリン-2-カルバアルデヒド

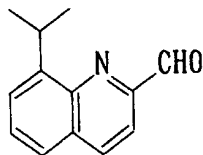


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.90(s, 1H), 7.57(dd, $J=6.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.73(d,
 $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.02(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 10.22(s, 1H).

参考例 30

8-イソプロピルキノリン-2-カルバアルデヒド

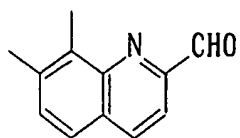


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.43(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 4.48(quint., $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H),
7.71(m, 2H), 8.01(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 10.24(s, 1H).

参考例 31

7,8-ジメチルキノリン-2-カルバアルデヒド



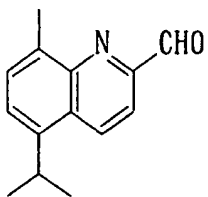
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.55(s, 3H), 2.84(s, 3H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H),

7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 10.23(s, 1H).

参考例 3 2

5-イソプロピル-8-メチルキノリン-2-カルバアルデヒド



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

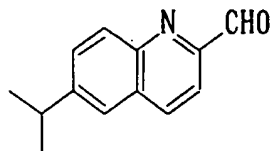
1.39(d, J=6.8Hz, 6H), 2.86(s, 3H), 3.69(quint., J=6.8Hz, 1H), 7.49(d,

J=7.2Hz, 1H), 7.62(d, J=7.2Hz, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 8.58(d, J=

8.4Hz, 1H), 10.24(s, 1H).

参考例 3 3

6-イソプロピルキノリン-2-カルバアルデヒド

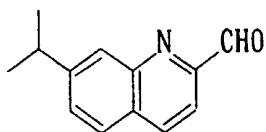


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 37(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.15(quint., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.69(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H),
7.74(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.18(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H),
8.25(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 10.21(s, 1H).

参考例 3 4

7-イソプロピルキノリン-2-カルバアルデヒド

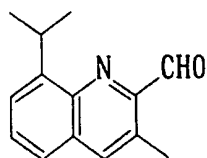


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 39(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.17(quint., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.60(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$,
1H), 7.84(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.07(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H),
8.27(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 10.22(s, 1H).

参考例 3 5

8-イソプロピル-3-メチルキノリン-2-カルバアルデヒド

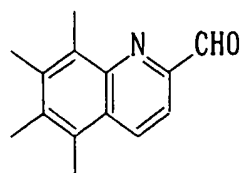


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 37(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.79(s, 3H), 4.44(quint., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.58-
7.64(m, 3H), 7.98(s, 1H), 10.33(s, 1H).

参考例 3 6

4,5,6,7-テトラメチルキノリン-2-カルバアルデヒド

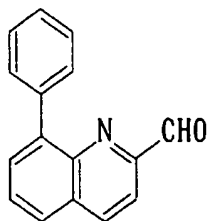


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.47(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.88(s, 3H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 8.45(d, J=8.4Hz, 1H), 10.23(s, 1H).

参考例 3 7

8-フェニルキノリン-2-カルバアルデヒド

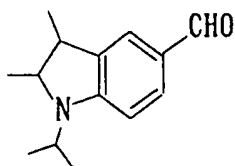


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

7.44-7.55(m, 3H), 7.74-7.81(m, 3H), 7.85-7.92(m, 2H), 8.05(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.36(d, J=8.4Hz, 1H).

参考例 3 8

1-イソプロピル-2,3-ジメチルインドリン-5-カルバアルデヒド



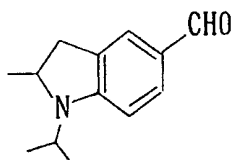
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.10(d, J=6.4Hz, 3H), 1.26(d, J=6.8Hz, 3H), 1.29(d, J=6.8Hz, 3H), 1.38

(d, J=6.8Hz, 3H), 3.37(hept., J=7.2Hz, 1H), 3.75-3.82(m, 1H), 4.00-4.04(m, 1H), 6.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48-7.52(m, 2H), 9.62(s, 1H).

参考例 39

1-イソプロピル-2-メチルインドリン-5-カルバアルデヒド

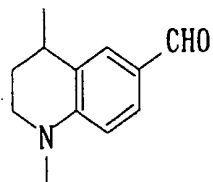


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.28(d, J=6.4Hz, 3H), 1.29(d, J=6.8Hz, 3H), 1.35(d, J=7.2Hz, 3H), 2.59
(dd, J=5.2, 16.0Hz, 3H), 3.25(dd, J=10.0, 16.4Hz, 3H), 3.77(hept., J=
6.8Hz, 1H), 4.05-4.10(m, 1H), 6.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.50-7.52(m, 2H),
9.61(s, 1H).

参考例 40

1,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルバアルデヒド

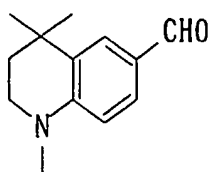


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.30(d, J=7.2Hz, 3H), 1.66-1.74(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.86-2.94
(m, 1H), 3.02(s, 3H), 3.33-3.46(m, 2H), 6.57(d, J=9.2Hz, 1H), 7.55-
7.58(m, 2H), 9.68(s, 1H).

参考例 41

1,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルバアルデヒド

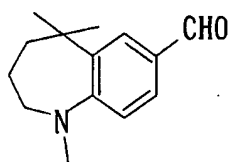


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.30(s, 6H), 1.74(t, J=6.4Hz, 2H), 3.03(s, 3H), 3.40(t, J=6.0Hz, 2H),
6.57(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 7.70(d, J=2.0Hz, 1H),
9.68(s, 1H).

参考例 4 2

1,5,5-トリメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-7-カルバル
デヒド

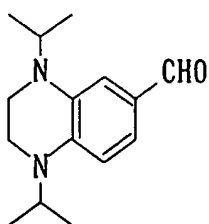


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.39(s, 6H), 1.66(t, J=6.4Hz, 2H), 1.78-1.86(m, 2H), 2.97(s, 3H),
3.05(t, J=5.6Hz, 2H), 6.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H),
7.83(d, J=1.6Hz, 1H), 9.82(s, 1H).

参考例 4 3

1,4-ジイソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルバルデヒ
ド

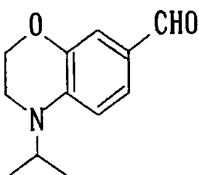


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1. 19(d, J=6.5Hz, 6H), 1.23(d, J=6.5Hz, 6H), 3.11(d, J=6.5Hz, 1H), 3.13
(d, J=5.0Hz, 1H), 3.38(d, J=5.0Hz, 1H), 3.39(d, J=6.5Hz, 1H), 4.17
(hept., J=6.5Hz, 2H), 6.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.14(d, J=2.0Hz, 1H), 7.16
(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 9.64(s, 1H).

参考例 4 4

4-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-カルバアルデヒド

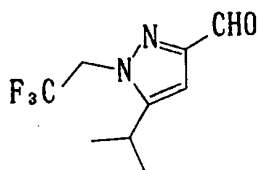


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.23(d, J=6.8Hz, 6H), 3.35(t, J=4.8Hz, 2H), 4.20(t, J=4.4Hz, 2H), 4.20
(hept., J=6.8Hz, 1H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=2.0Hz, 1H), 7.38
(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 9.68(s, 1H).

参考例 4 5

5-イソプロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-カルバアルデヒド



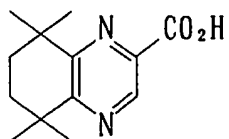
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.28(d, J=6.0Hz, 6H), 2.92-3.04(m, 1H), 4.76(dd, J=8.0, 16.4Hz, 2H),

6.66(s, 1H), 9.94(s, 1H).

参考例 4 6

5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルキノキサリン-2-カルボン酸

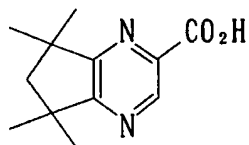


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.36(s, 12H), 1.85(s, 4H), 9.19(s, 1H).

参考例 4 7

5,5,7,7-テトラメチルシクロペンタ[b]ピラジン-2-カルボン酸

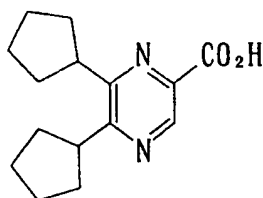


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.39(s, 6H), 1.40(s, 6H), 2.08(s, 2H), 9.23(s, 1H).

参考例 4 8

2,3-ジシクロペンチルピラジン-2-カルボン酸

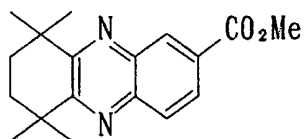


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.67-1.82(m, 4H), 1.82-1.98(m, 8H), 2.00-2.12(m, 4H), 3.50-3.60(m, 2H), 9.16(s, 1H).

参考例 4 9

7, 8, 9, 10- テトラヒドロ-7, 7, 10, 10- テトラメチルフェナジン-3- カルボン酸メチル



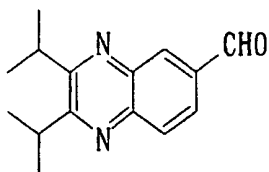
3, 3, 6, 6-テトラメチル-1, 2- シクロヘキサンジオン962 mg、3, 4-ジアミノ安息香酸メチル1.0 gを酢酸2.5 mlに溶解し8時間加熱還流した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付し、標記化合物1.17gを淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.43(s, 6H), 1.44(s, 6H), 1.92(s, 4H), 3.99(s, 3H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 8.71(d, J=1.8Hz, 1H).

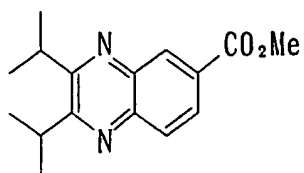
参考例 5 0

2, 3-ジイソプロピルキノキサリン-6- カルバアルデヒド



工程 1

2, 3-ジイソプロピルキノキサリン-6- カルボン酸メチル



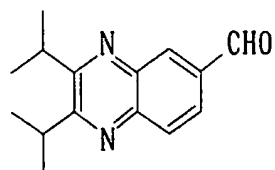
参考例 49 と同様に標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ :

1.39(d, J=6.6Hz, 12H), 3.50-3.60(m, 2H), 3.99(s, 3H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 8.73(d, J=1.8Hz, 1H).

工程 2

2.3-ジイソプロピルキノキサリン-6-カルバルデヒド



参考例 1 と同様に還元、酸化を行い標記化合物を得た。

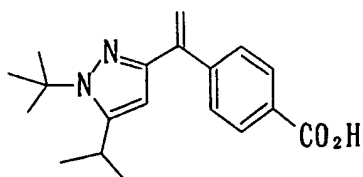
融点 ; 53~55°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ :

1.41(d, J=6.8Hz, 12H), 3.56(hept., J=6.8Hz, 2H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11-8.14(m, 1H), 8.49(d, J=1.6Hz, 1H), 10.22(s, 1H).

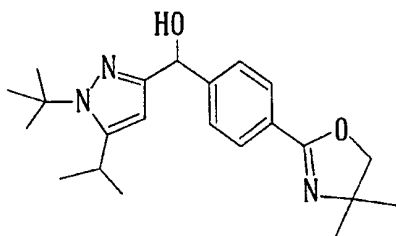
実施例 93

4-[1-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-イル)エテン-1-イル]安息香酸



工程 1

α -(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-イル)-4-(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリン-2-イル)ベンジルアルコール



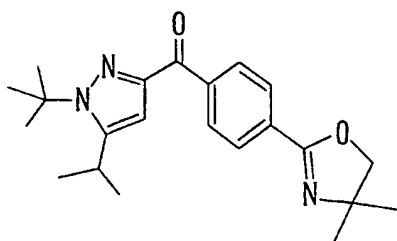
4-ブロモ-1-(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリン-2-イル)ベンゼン1.15gのテトラヒドロフラン溶液20mlに -78°C でn-BuLi (1.53M ヘキサン溶液) 3.23 mlを攪拌下で滴下後、同温で15分間攪拌した。次いで反応液に1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-カルバルデヒド0.8gのテトラヒドロフラン5ml溶液を滴下し、さらに30分間攪拌した。反応後飽和塩化アンモニウム水溶液10mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 50%酢酸エチル/n-ヘキサン) に付し、標記化合物0.82gを無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.26(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.28(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.38(s, 6H), 1.64(s, 9H),
3.24-3.30(m, 1H), 4.10(s, 2H), 5.73(s, 1H), 5.81(s, 1H), 7.48(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.91(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

工程 2

1-(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリン-2-イル)-4-フェニル 1-tert-ブチル-5-イソプロピル-3-ピラゾリル ケトン



α -(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-イル)-4-(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリン-2-イル)ベンジルアルコール0.8gをジクロロメタン10mlに溶解し二酸化マンガン20gを加えて室温で5時間攪拌した。二酸化マンガンセライトを用いて濾別し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；20% n-ヘキサン/酢酸エチル）に付し、標記化合物395mgを無色油状物質として得た。

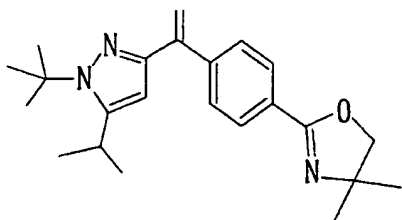
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.32(d, J=6.0Hz, 6H), 1.40(s, 6H), 1.70(s, 9H), 3.35-3.42(m, 1H),

4.14(s, 2H), 6.88(s, 1H), 8.02(d, J=8.0Hz, 2H), 8.37(d, J=8.0Hz, 2H).

工程 3

α -(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-イル)-4-(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリン-2-イル)スチレン



ナトリウムアミド136mgのテトラヒドロフラン懸濁液10mlに室温でメチルトリフェニルホスホニウムブロミド420mgを加え24時間攪拌した。反応混合物に1-(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリン-2-イル)-4-フェニル 1-tert-ブチ

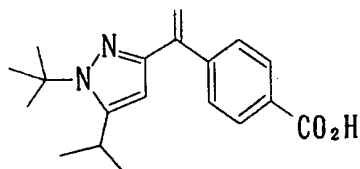
ル-5-イソプロピル-3-ピラゾリル ケトン288mg のテトラヒドロフラン溶液 3ml を加え 2 時間攪拌した。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液 5 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；20% n-ヘキサン/酢酸エチル）に付し、標記化合物280mg を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 26(d, J=6.0Hz, 6H), 1. 39(s, 6H), 1. 68(s, 9H), 3. 32-3. 40(m, 1H),
4. 10(s, 2H), 5. 35(d, J=1. 6Hz, 1H), 5. 82(d, J=1. 6Hz, 1H), 6. 07(s, 1H),
7. 55(d, J=8. 0Hz, 2H), 7. 90(d, J=8. 0Hz, 2H).

工程 4

4-[1-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-イル)エテン-1-イル]安息香酸



α -(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-イル)-4-(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリン-2-イル) スチレン130mg エタノール溶液 5 ml に室温で 3 規定酸水溶液 0. 4ml を加え 30 分間加熱還流した。反応混合物に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、PH11 に調整してジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣の 1,4-ジオキサン 3 ml 溶液に水酸化リチウム 100mg を加え、100°C で 2 時間加熱した。反応後、3 規定塩酸水溶液を加え、PH 5 に調整して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

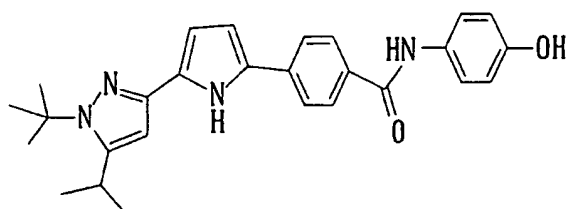
ウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；50%ジクロロメタン/酢酸エチル）に付し、標記化合物4mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1. 26(d, J=6.0Hz, 6H), 1. 64(s, 9H), 3. 36-3. 40(m, 1H), 5. 40(d, J=2. 0Hz, 1H), 5. 87(d, J=2. 0Hz, 1H), 6. 11(s, 1H), 7. 63(d, J=8. 8Hz, 2H), 8. 07(d, J=8. 8Hz, 2H).

実施例 9 4

N-(4-ヒドロキシフェニル)-4- {2- {5-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸アミド



4- {2- {5-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸98mgのN,N-ジメチルフォルムアミド溶液 5 mlに0℃でジメチルクロロホスフェート57mg、トリエチルアミン46 μ lを加え、40分間攪拌した。次いで反応液に0℃で4-アミノフェノール40mgのN,N-ジメチルフォルムアミド溶液 2 mlを加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を10%塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；33%酢酸エチル/n-ヘキサン）に付した後、得られた固体をメタノールで洗浄し、標記化合物 3 mgを無色固体として得た。

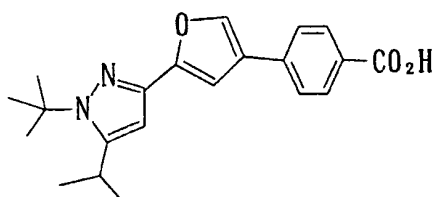
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.26(d, J=6.8Hz, 6H), 1.60(s, 9H), 6.36(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.68
(br s, 1H), 6.71(d, J=8.4Hz, 2H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 7.83(d, J=8.4
Hz, 2H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 9.22(s, 1H), 9.92(s, 1H), 11.15(s, 1H).

上記実施例 9 3 ~ 9 4 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 9 5

4- {4- {2-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]フリル} } 安息
香酸

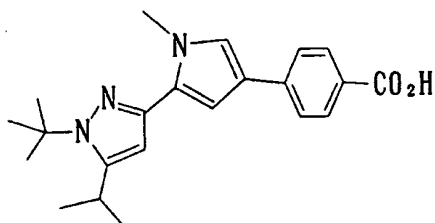


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.26(d, J=6.8Hz, 6H), 1.60(s, 9H), 3.36-3.40(m, 1H), 6.51(s, 1H),
7.12(s, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 2H), 7.93(d, J=8.4Hz, 2H), 8.29(s, 1H).

実施例 9 6

4- {4- {2-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]-1-メチルピロ
リル} } 安息香酸



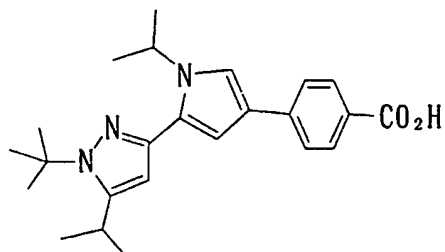
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.24(d, J=6.8Hz, 6H), 1.60(s, 9H), 3.38-3.42(m, 1H), 3.88(s, 3H),

6.44(s, 1H), 6.75(d, J=2.4Hz, 1H), 7.35(d, J=2.4Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85(d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 9 7

4- {4- {2-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]-1-イソプロピルピロリル} } 安息香酸

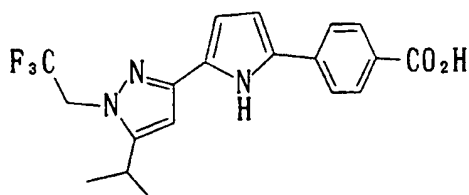


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.24(d, J=6.8Hz, 6H), 1.40(d, J=6.8Hz, 6H), 1.59(s, 9H), 3.30-3.41(m, 1H), 5.22-5.32(m, 1H), 6.43(s, 1H), 6.71(d, J=2.0Hz, 1H), 7.58(d, J=2.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 9 8

4- {2- {5- {3-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-イソプロピルピラゾリル]}ピロリル} } 安息香酸

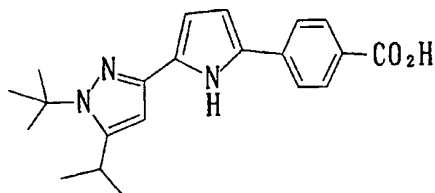


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.22(d, J=6.0Hz, 6H), 3.08-3.18(m, 1H), 5.08(dd, J=8.0, 16.4Hz, 2H), 6.47(t, J=2.8Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 6.72(t, J=2.8Hz, 2H), 7.85(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.88(d, J=8.0Hz, 2H), 11.48(s, 1H).

実施例 9 9

4- {2- {5-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

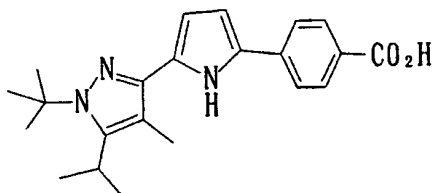


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 24(d, J=6.0Hz, 6H), 1. 60(s, 9H), 3. 34-3. 44(m, 1H), 6. 37(t, J=2. 8Hz, 1H), 6. 60(s, 1H), 6. 68(t, J=2. 8Hz, 1H), 7. 82(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 87(d, J=8. 4Hz, 2H), 11. 25(s, 1H).

実施例 1 0 0

4- {2- {5-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピル-4-メチルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

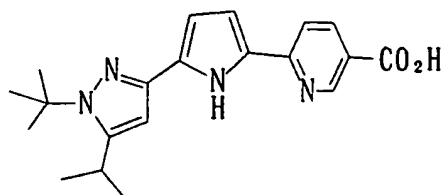


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 30(d, J=7. 2Hz, 6H), 1. 61(s, 9H), 2. 13(s, 3H), 6. 21(br s, 1H), 6. 72 (br s, 1H), 7. 81(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 86(d, J=8. 4Hz, 2H).

実施例 1 0 1

6- {2- {5-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } ニコチン酸

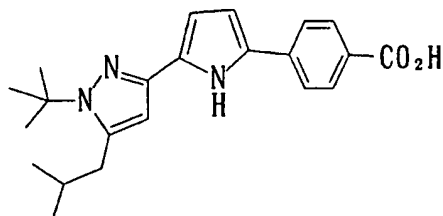


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.24(d, J=6.0Hz, 6H), 1.62(s, 9H), 3.32-3.44(m, 1H), 6.56(br s, 1H),
6.82(s, 1H), 7.36(br s, 1H), 8.18(d, J=8.8Hz, 1H), 8.34(dd, J=1.6, 8.8
Hz, 1H), 8.80(d, J=1.6Hz, 1H).

実施例 1 0 2

4- {2- {5-[3-(1-tert-ブチル-5-イソブチルピラゾリル)]ピロリル} } 安息
香酸

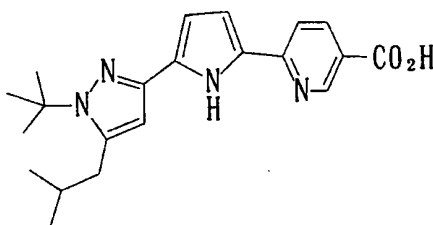


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1.00(d, J=6.0Hz, 6H), 1.60(s, 9H), 1.92-2.04(m, 1H), 2.68(d, J=7.2Hz,
2H), 6.40(t, J=2.8Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 6.69(t, J=2.8Hz, 1H), 7.83(d,
J=8.4Hz, 2H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H), 11.25(s, 1H).

実施例 1 0 3

6- {2- {5-[3-(1-tert-ブチル-5-イソブチルピラゾリル)]ピロリル} } ニコ
チン酸

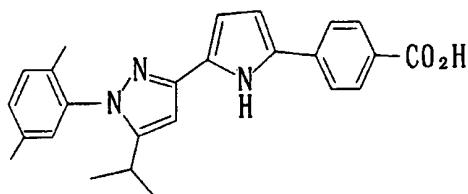


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.00(d, J=6.8Hz, 6H), 1.59(s, 9H), 1.93-2.20(m, 1H), 2.66(d, J=7.2Hz, 2H), 6.44(t, J=2.4Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 6.93(t, J=2.4Hz, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 8.12(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 8.95(d, J=2.0Hz, 1H), 11.32 (s, 1H).

実施例 104

4- {2- {5- {3-[5-イソプロピル-1-(2,5-ジメチルフェニル)ピラゾリル]}ピロリル} } 安息香酸

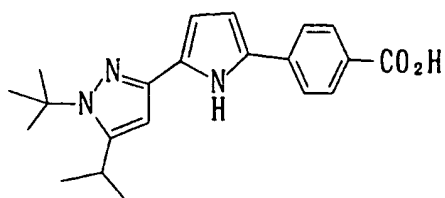


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.12(d, J=6.8Hz, 6H), 1.94(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.58-2.63(m, 1H), 6.49(dd, J=2.4, 4.0Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.72(dd, J=2.8, 4.0Hz, 1H), 7.17(br s, 1H), 7.24(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29(d, J=8.0Hz, 1H), 7.86(s, 4H), 11.52(s, 1H).

実施例 105

4- {2- {5-[3-(1,2-ジイソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

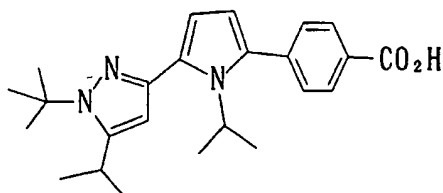


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.23(d, J=6.8Hz, 6H), 1.44(d, J=6.8Hz, 6H), 3.02-3.10(m, 1H), 4.52-4.63(m, 1H), 6.55(t, J=4.0Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.73(dd, J=2.8, 3.6Hz, 1H), 7.88(s, 4H), 11.52(s, 1H).

実施例 106

4- {2- {5- [3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]-1-イソプロピルピロリル} } 安息香酸

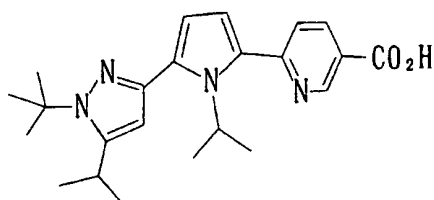


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.25(d, J=6.8Hz, 6H), 1.40(d, J=6.8Hz, 6H), 1.61(s, 9H), 3.32-3.40(m, 1H), 4.60-4.70(m, 1H), 6.12(d, J=3.6Hz, 1H), 6.27(d, J=3.6Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 7.47(d, J=8.8Hz, 2H), 7.96(d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 107

6- {2- {5- [3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]-1-イソプロピルピロリル} } ニコチン酸



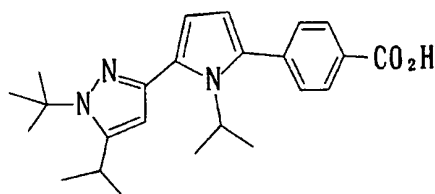
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 31(d, J=6.8Hz, 6H), 1.55(d, J=6.8Hz, 6H), 1.69(s, 9H), 3.70-3.84(m, 1H), 5.28-5.42(m, 1H), 6.26(s, 1H), 6.35(d, J=4.0Hz, 1H), 6.56(d, J=4.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 8.20(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 9.20(d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 1 0 8

4- {2- {5-[3-(1,5-ジイソプロピルピラゾリル)]-1-イソプロピルピロリル} }

安息香酸

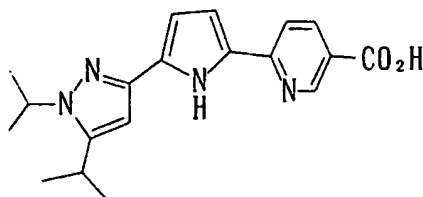


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 22(d, J=6.8Hz, 6H), 1.40(d, J=6.8Hz, 6H), 1.41(d, J=6.8Hz, 6H), 3.00-3.10(m, 1H), 4.52-4.64(m, 2H), 6.13(s, 1H), 6.13(d, J=4.0Hz, 1H), 6.28(d, J=4.0Hz, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 1 0 9

6- {2- {5-[3-(1,5-ジイソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } ニコチン酸

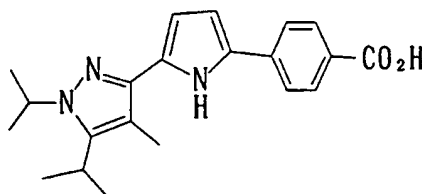


¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1. 21(d, J=6.8Hz, 6H), 1. 42(d, J=6.8Hz, 6H), 3. 00-3. 10(m, 1H), 4. 48-4. 56(m, 1H), 6. 48(t, J=2. 8Hz, 1H), 6. 60(s, 1H), 6. 96(dd, J=2. 8, 3. 2Hz, 1H), 7. 86(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 14(dd, J=2. 0, 8. 0Hz, 1H), 8. 95(d, J=2. 0Hz, 1H).

実施例 1 1 0

4- {2- {5-[3-(1,5-ジイソプロピル-4-メチルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

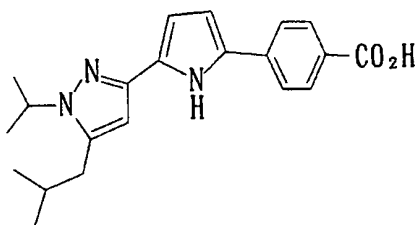


¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :

1. 28(d, J=6.8Hz, 6H), 1. 41(d, J=6.8Hz, 6H), 2. 10(s, 3H), 3. 20-3. 30(m, 1H), 4. 52-4. 64(m, 1H), 6. 24(br s, 1H), 6. 72(br s, 1H), 7. 84(s, 4H), 11. 21(br s, 1H).

実施例 1 1 1

4- {2- {5-[3-(5-イソブチル-1-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

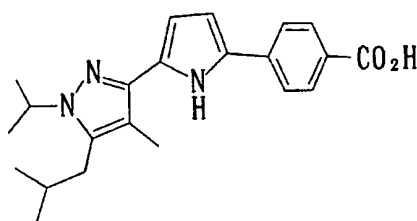


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

0.94(d, J=6.8Hz, 6H), 1.37(d, J=6.8Hz, 6H), 1.80-1.92(m, 1H), 2.52(d, J=6.0Hz, 2H), 4.42-4.54(m, 1H), 6.40(br s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 7.86(s, 4H).

実施例 1 1 2

4- {2- {5-[3-(5-イソブチル-1-イソプロピル-4-メチルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

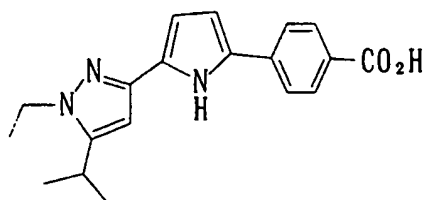


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

0.92(d, J=6.8Hz, 6H), 1.40(d, J=6.8Hz, 6H), 1.70-1.82(m, 1H), 2.04(s, 3H), 4.44-4.52(m, 1H), 6.29(dd, J=2.0, 3.6Hz, 1H), 6.74(dd, J=2.8, 3.6 Hz, 1H), 7.87(s, 4H).

実施例 1 1 3

4- {2- {5-[3-(1-エチル-5-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

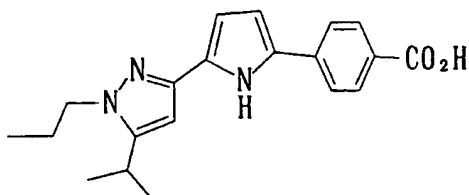


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

1. 24(d, J=6.8Hz, 6H), 1. 35(t, J=6.8Hz, 3H), 2. 94-3. 14(m, 1H), 4. 07(q, J=6.8Hz, 2H), 6. 40(t, J=2.0Hz, 1H), 6. 45(s, 1H), 6. 93(t, J=2.4Hz, 1H), 7. 84(d, J=8.8Hz, 2H), 7. 86(d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 1 1 4

4- {2- {5-[3-(5-イソプロピル-1-プロピルピラゾリル)]ピロリル} } 安息香酸

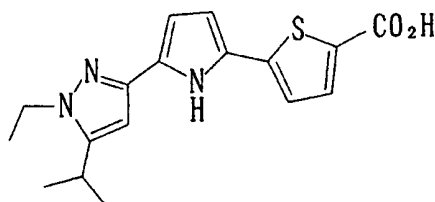


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

0. 87(t, J=7.6Hz, 3H), 1. 22(d, J=6.8Hz, 6H), 1. 70-1. 82(m, 2H), 2. 96-3. 14(m, 1H), 3. 98(t, J=7.6Hz, 2H), 6. 40(t, J=2.4Hz, 1H), 6. 45(s, 1H), 6. 69(t, J=2.8Hz, 1H), 7. 83(d, J=8.4Hz, 2H), 7. 86(d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 1 1 5

5- {2- {5-[3-(1-エチル-5-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル} } チオフェン-2-カルボン酸

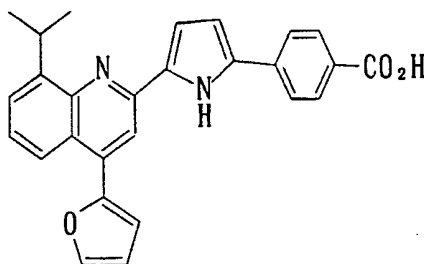


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.22(d, J=6.8Hz, 6H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 2.94-3.12(m, 1H), 4.07(q, J=7.2Hz, 2H), 6.36(dd, J=2.4, 3.6Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.48(dd, J=2.8, 3.6Hz, 1H), 7.43(d, J=3.6Hz, 1H), 7.60(d, J=3.6Hz, 1H), 11.58(br s, 1H).

実施例 1 1 6

4- {2- {5- {2-[8-イソプロピル-4-(2-フリル)キノリル]} ピロリル} } 安息香酸

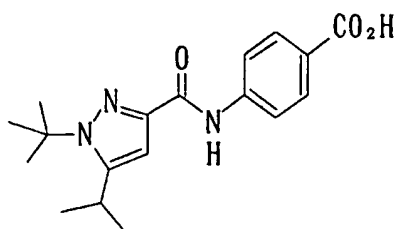


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.36(d, J=6.8Hz, 6H), 4.48-4.58(m, 1H), 6.80-6.83(m, 1H), 6.87-6.91(m, 1H), 7.16-7.19(m, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.63-7.66(m, 1H), 7.97(s, 4H), 8.06(br s, 1H), 8.21-8.25(m, 1H), 8.30(s, 1H), 11.73(br s, 1H).

実施例 1 1 7

4-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾール-3-カルバモイル)安息香酸

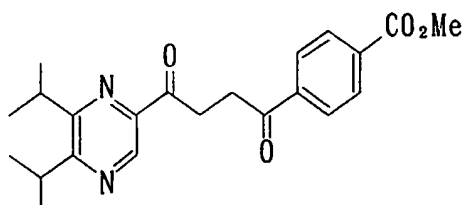


¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

1. 23(d, J=6.8Hz, 6H), 1. 64(s, 9H), 3. 36-3. 43(m, 1H), 7. 88(br s, 4H),
9. 84(s, 1H).

実施例 1 1 8

4- {4-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]-4-オキソ-1-ブタノイル} 安息
香酸メチル

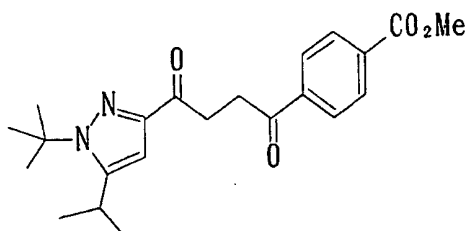


¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ;

1. 31(d, J=6.8Hz, 6H), 1. 34(d, J=6.8Hz, 6H), 3. 38-3. 47(m, 2H), 3. 47(t,
J=6.4Hz, 2H), 3. 69(t, J=6.4Hz, 2H), 3. 96(s, 3H), 8. 08(d, J=8.4Hz, 2H),
8. 15(d, J=8.4Hz, 2H), 8. 97(s, 1H).

実施例 1 1 9

4- {4-[3-(1-tert-ブチル-5-イソプロピルピラゾリル)]-4-オキソ-1-ブタノ
イル} 安息香酸メチル

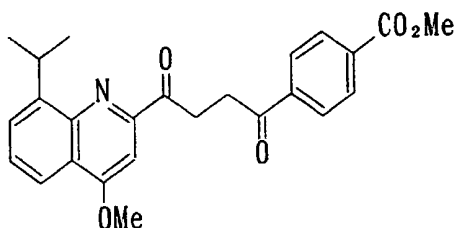


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.28(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.68(s, 9H), 3.32-3.40(m, 1H), 3.40-3.50(m, 4H),
3.94(s, 3H), 6.68(s, 1H), 8.07(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.12(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

実施例 1 2 0

4- {4-[2-(8-イソプロピル-4-メトキシキノリル)]-4-オキソ-1-ブタノイル}
安息香酸メチル



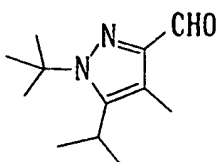
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.42(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 3.53(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.91(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.08
(s, 3H), 4.37(hept., $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.49(s, 1H), 7.56(dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$,
1H), 7.65(dd, $J=1.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.08(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=$
8.8Hz, 2H), 8.15(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

上記参考例と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 5 1

1-tert-ブチル-5-イソブチル-4-メチルピラゾール-3-カルバルデヒド

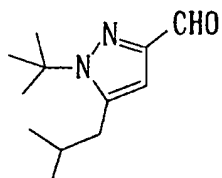


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.35(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.67(s, 9H), 2.37(s, 3H), 3.48-3.58(m, 1H),
9.93(s, 1H).

参考例 5 2

1-tert-ブチル-5-イソブチルピラゾール-3-カルバアルデヒド

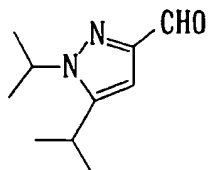


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.00(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.68(s, 9H), 1.94-2.08(m, 1H), 2.68(d, $J=6.0\text{Hz}$,
2H), 6.62(s, 1H), 9.89(s, 1H).

参考例 5 3

1,5-ジイソプロピルピラゾール-3-カルバアルデヒド



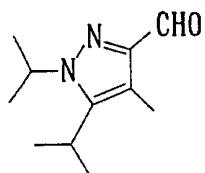
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.28(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.53(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.95-3.04(m, 1H), 4.50-

4.58(m, 1H), 6.58(s, 1H), 9.90(s, 1H).

参考例 5 4

1,5-ジイソプロピル-4-メチルピラゾール-3-カルバアルデヒド

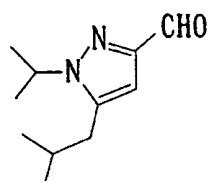


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.34(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.51(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 2.33(s, 3H), 3.10-3.20(m, 1H), 4.52-4.60(m, 1H), 9.96(s, 1H).

参考例 5 5

5-イソブチル-1-イソプロピルピラゾール-3-カルバアルデヒド

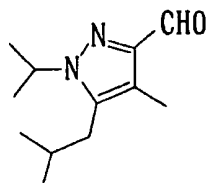


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

0.94(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.50(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.84-2.00(m, 1H), 2.50(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.44-4.54(m, 1H), 6.52(s, 1H), 9.92(s, 1H).

参考例 5 6

5-イソブチル-1-イソプロピル-4-メチルピラゾール-3-カルバアルデヒド

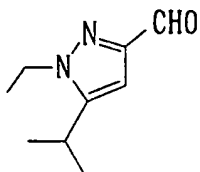


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.92(d, J=6.8Hz, 6H), 1.48(d, J=6.8Hz, 6H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.46(d, J=6.0Hz, 2H), 4.44-4.52(m, 1H), 10.00(s, 1H).

参考例 5 7

1-エチル-5-イソプロピルピラゾール-3-カルバアルデヒド

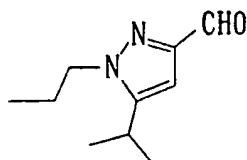


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.28(d, J=6.8Hz, 6H), 1.51(t, J=6.0Hz, 3H), 2.92-3.04(m, 1H), 4.19(q, J=6.0Hz, 2H), 6.58(s, 1H), 9.92(s, 1H).

参考例 5 8

5-イソプロピル-1-プロピルピラゾール-3-カルバアルデヒド

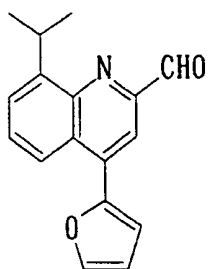


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.94(t, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H), 1.90-1.98(m, 2H), 2.80-3.00(m, 1H), 4.09(t, J=7.2Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 9.80(s, 1H).

参考例 5 9

8-イソプロピル-4-(2-フリル)キノキサリン-2-カルバアルデヒド

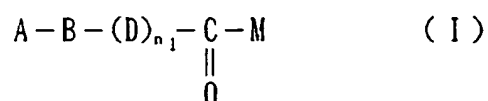


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

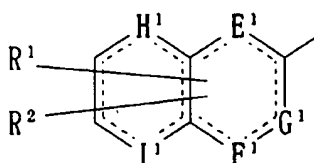
1.42(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 4.52(quint., $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.65(dd, $J=2.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.03(dd, $J=0.8, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=7.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J=0.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.73(dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.23(s, 1H), 8.41(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 10.24(s, 1H).

請求の範囲

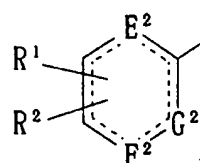
1. 一般式 (I) で表されるヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩。



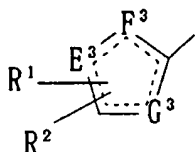
〔式中、Aは式(i), (ii), (iii)又は(iv)〕



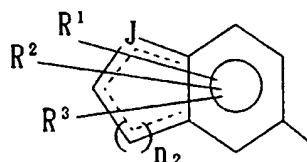
(i)



(ii)



(iii)

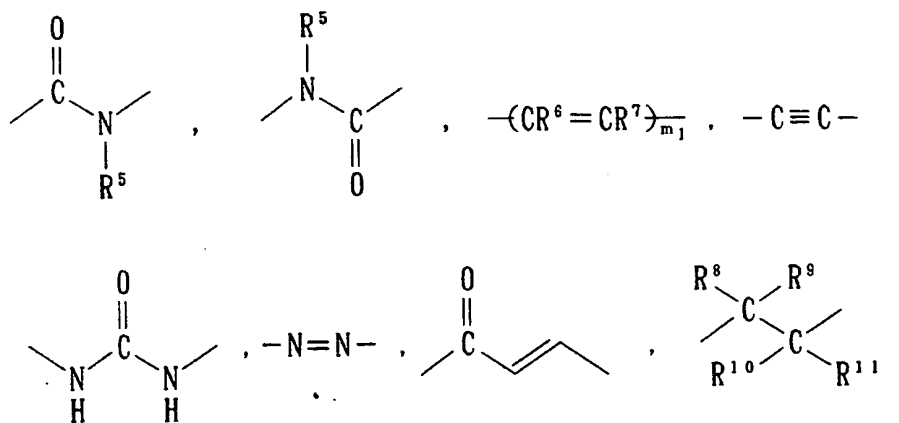


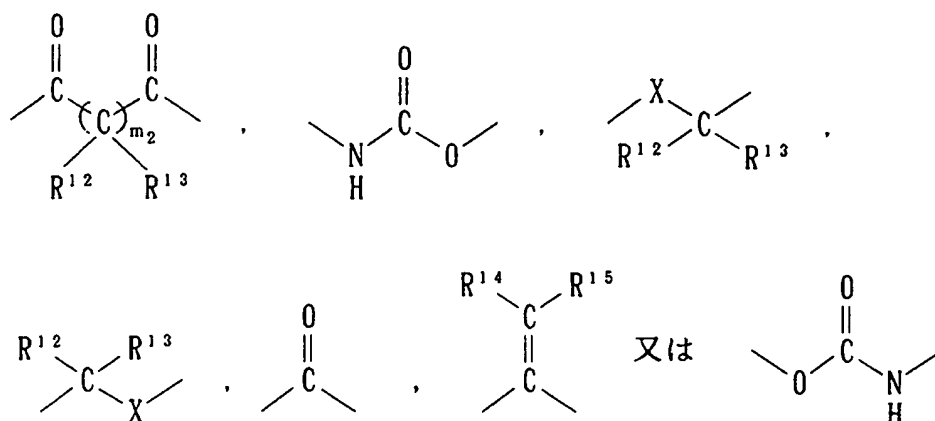
(iv)

〔式中、E¹, F¹, G¹, H¹, I¹, E², F², G², E³, F³又はG³は同一又は相異なって、酸素原子、置換基を有していてもよい窒素原子、炭素原子又は硫黄原子を意味する。Jは置換基を有していてもよい窒素原子を意味する。但し、(i)環において、E¹, F¹, G¹, H¹, I¹がすべて置換基を有していてもよい炭素原子である場合、(ii)環において、E², F², G²がすべて置換基を有していてもよい炭素原子である場合、(iii)環において、E³, F³, G³がすべて置換基を有していてもよい炭素原子である場合は除くものとする。R¹, R²及びR³〕

は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有してもよいアリアル基、置換基を有してもよいヘテロアリアル基、置換基を有してもよいアリアルオキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリアルオキシ基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいアリアルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロアリアルアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有してもよいアリアルアルキルオキシ基、置換基を有してもよいヘテロアリアルアルキルオキシ基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、又は R^1 と R^2 とが一緒になって形成する置換基を有してもよいシクロアルキレン基を示し、該シクロアルキレン基を構成する炭素原子は硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、スルフォニル基又は $>NR^4$ (R^4 は水素原子又は低級アルキル基を示す。) で置換されていてもよい。 n_2 は1～3の数を示す。) で表される基を示す。

Bは置換基を有してもよいヘテロアリーレン基、置換基を有してもよいアリーレン基、あるいは式





(式中、R⁵は水素原子又は低級アルキル基を示す。R⁶及びR⁷は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子を示す。m₁は1～3の数を示す。m₂は0～2の数を示す。R⁸～R¹⁵は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。Xは酸素原子、硫黄原子又は>NR⁴ (R⁴は前記の意味を示す。)を示す。)で表される基を示す。

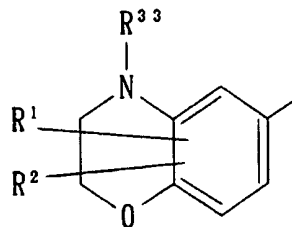
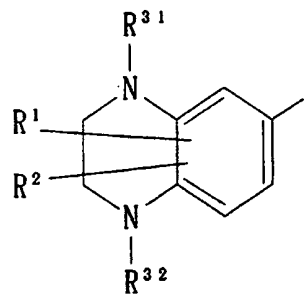
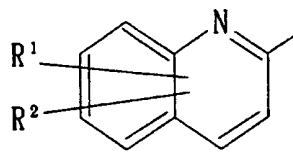
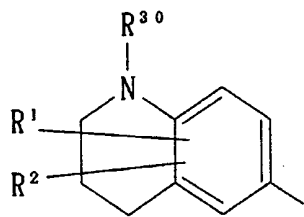
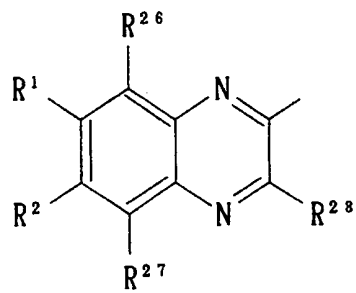
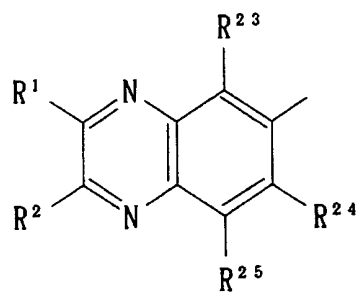
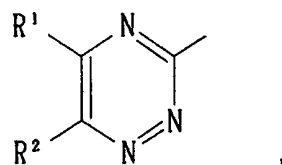
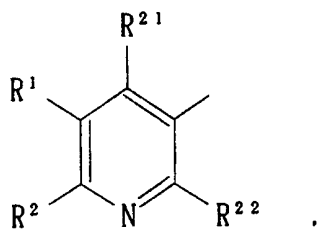
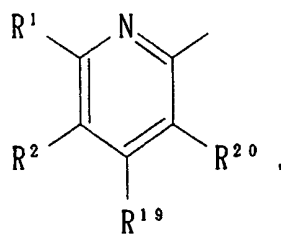
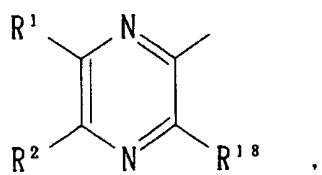
Dは置換基を有してもよいアリーレン基、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基、又は式-CR⁶=CR⁷- (式中、R⁶及びR⁷は前記の意味を示す。)で表される基を示す。

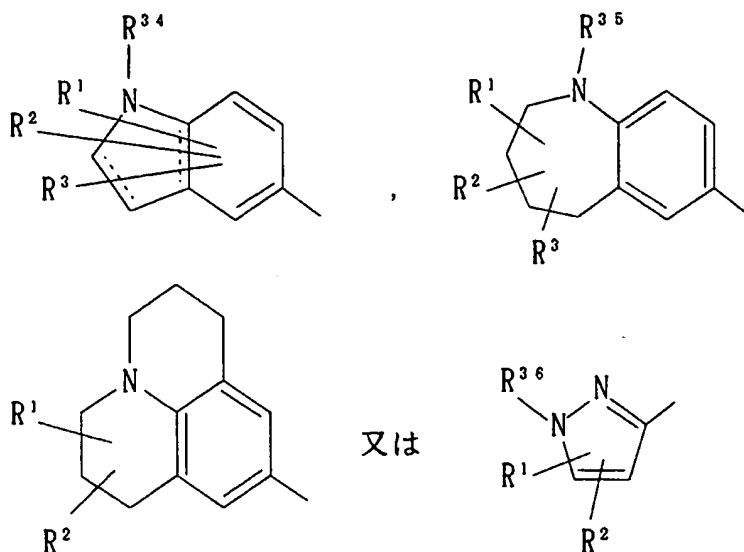
n₁は0又は1を示す。

Mは水酸基、低級アルコキシ基又は式-NR¹⁶R¹⁷ (式中R¹⁶及びR¹⁷は同一又は異なって、水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はR¹⁶及びR¹⁷が結合している窒素原子と一緒に形成する酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい環を示す)で表される基を示す。

..... は単結合又は二重結合を示す。]

2. Aが、式

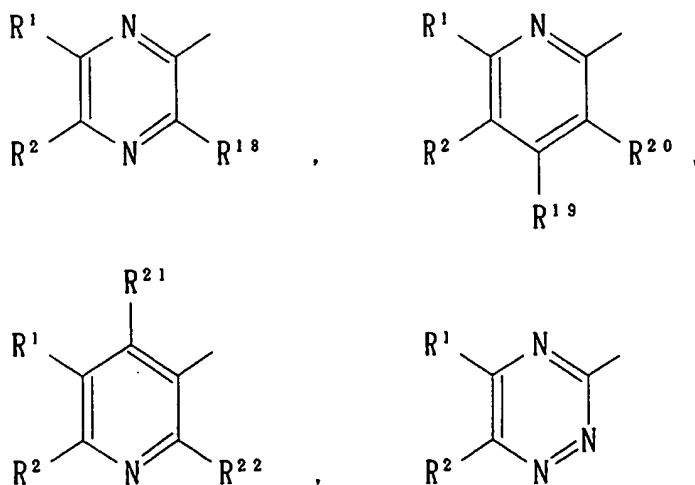


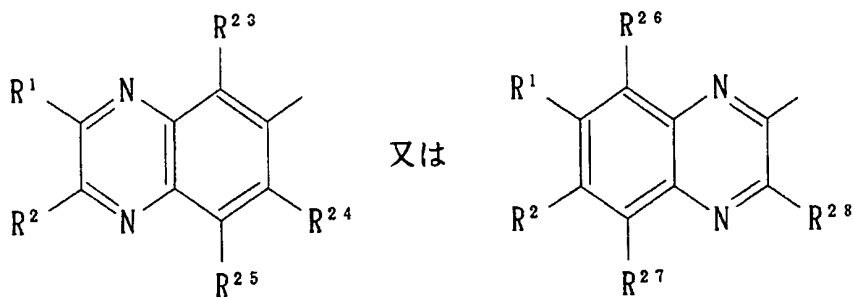


(式中、R¹及びR²は前記の意味を示し、R¹⁸ ~ R³⁶ は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示す。)

で表される基である請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩。

3. Aが、式



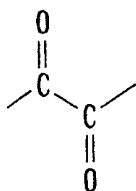


(式中、 R^1 , R^2 及び $R^{18} \sim R^{28}$ は前記の意味を示す。)

で表される基である請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩。

4. Bが、置換基を有してもよいヘテロアリーレン基、式 $-\text{CONH}-$ で表される基、又は式 $-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$ (式中、 R^6 及び R^7 は前記の意味を示す。)で表される基である請求項1～3のいずれか一項に記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩。

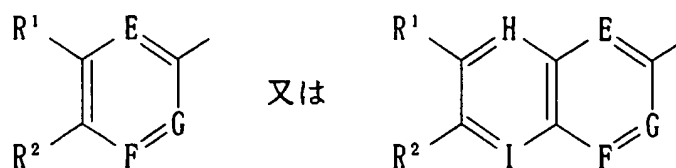
5. Bが、式



で表される基である請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩。

6. Dが、式 $-(\text{CR}^6=\text{CR}^7)_{m_1}-$ (式中、 R^6 , R^7 及び m_1 は前記の意味を示す。)で表される基である請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩。

7. Aが、式



(式中、 R^1 , R^2 は前記の意味を示し、 E , F , G , H , I は同一又は異なつて、置換基を有してもよい窒素原子又は炭素原子を示し、少なくとも1個は窒素原子である。)

で表される基である請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩。

8. 請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩をRARアゴニストに用いる作用が有効な疾患の予防・治療する用途。
9. 薬理上有効な量の請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩と薬理上許容できる担体を含む医薬組成物。
10. 急性前骨髄性白血病の予防・治療を要する患者に請求項1記載のヘテロ環含有カルボン酸誘導体又はその生理的に許容される塩を薬理上有効な量を投与する急性前骨髄性白血病の予防・治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01782

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl⁶ C07D209/08, 213/80, 213/82, 231/12, 231/14, 241/42, 241/44, 253/06, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 409/14, 413/04, 417/04, A61K31/40, 31/415, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl⁶ C07D209/08, 213/80, 213/82, 231/12, 231/14, 241/42, 241/44, 253/06, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 409/14, 413/04, 417/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 63-119425, A (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), May 24, 1988 (24. 05. 88), Full descriptions (Family: none)	1-4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	JP, 63-54369, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), March 8, 1988 (08. 03. 88), Full descriptions & EP, 257897, A & AU, 8776825, A & NO, 8703432, A & FI, 8703509, A & PT, 85531, A & DK, 8704258, A & ZA, 8705790, A & US, 4822805, A & CN, 87105680, A	1-4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	JP, 62-256831, A (Hitachi Chemical Co., Ltd.), April 30, 1986 (30. 04. 86), Full descriptions (Family: none)	1-4, 7 5, 6, 8-10
X A	JP, 60-58981, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 5, 1985 (05. 04. 85)	1-4, 7, 9 5, 6, 8, 10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
September 30, 1996 (30. 09. 96)

Date of mailing of the international search report
October 8, 1996 (08. 10. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01782

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

31/44, 31/47, 31/495, 31/53, 31/535, 31/55

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/40, 31/415, 31/44, 31/47, 31/495, 31/53, 31/535,
31/55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01782

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Full descriptions & EP, 149884, A & AU, 8432433, A & JP, 61-10580, A & US, 4612321, A & CA, 1255663, A	
X A	JP, 59-139379, A (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), August 10, 1984 (10. 08. 84), Full descriptions (Family: none)	1-4, 7, 9 5, 6, 8, 10
Y A	JP, 58-219162, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), December 20, 1983 (20. 12. 83), Full descriptions & EP, 98690, A & PT, 76865, A & JP, 59-101465, A & NO, 8302137, A & IL, 68957, A & FI, 8302113, A & DK, 8302657, A & ZA, 8304094, A & AU, 8315483, A & US, 4518602, A & ES, 8503330, A & CA, 1196642, A & US, 1266470, A & US, 4727078, A & US, 4760068, A & CA, 1246077, A	1-3, 7, 9 4-6, 8, 10
X A	JP, 59-157044, A (BASF AG.), September 6, 1984 (06. 09. 84), Full descriptions & DE, 3305804, A & EP, 122388, A	1, 5, 6, 9 2-4, 7, 8, 10
X A	Khim.-Farm. Zh. 12(7), (1978), p. 71-7, Oleinik, A. F. et al., "Synthesis and anti- leishmaniasis activity of arylfurylquinoxalines"	1-4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	Chemical Abstract, 88(23), (1978), p. 513, refer to Abstract No. 169217d, Szucs Ladislav et al., "Derivatives of .alpha.- and .beta.- unsaturated ketones derived from acetylpyridine. VIII. Spectral properties of some pyridine analogs of 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline" & Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae, 30, (1977), p. 127-46	1-4, 7 5, 6, 8-10
X A	Chemical Abstract, 74(21), (1971), p. 125, refer to Abstract No. 108600n, Iyer, K.S.N. et al., "p-Aminosalicylic acid derivatives as possible tuberculostats" & Indian J. Chem., 8(11), (1970), p. 964-8	1-4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	Hyterocycles, 35(2), (1993), p. 975-95, Harry H. Wasserman et al., "Synthesis and characterization of pyrrolinonecarboxylates formed by reaction of vivinal tricarbonyl derivatives with aldehyde schiff bases"	1, 5, 6 2-4, 7-10
X A	J. Med. Chem., 11(2), (1968), p. 295-300, G. J. Atwell et al., "Potential antitumor agents"	1-4, 7, 9, 10 5, 6, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01782

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X P,A	J. Org. Chem., 60 (25), (1995), p. 8231-5, Harry H. Wasserman et al., "Selective oxidation of phosphorus ylides by dimethyldioxirane. Application to the formation of vicinal tricarbonyls"	1, 5, 6 2-4, 7-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁸ C07D209/08, 213/80, 213/82, 231/12, 231/14, 241/42, 241/44, 253/06, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 409/14, 413/04, 417/04
 A61K31/40, 31/415, 31/44, 31/47, 31/495, 31/53, 31/535, 31/535, 31/55

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁸ C07D209/08, 213/80, 213/82, 231/12, 231/14, 241/42, 241/44, 253/06, 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 409/04, 409/14, 413/04, 417/04
 A61K31/40, 31/415, 31/44, 31/47, 31/495, 31/53, 31/535, 31/535, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 63-119425, A (吉富製薬株式会社), 24. 5月. 1988 (24. 05. 88), 全文 (ファミリーなし)	1~4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	J P, 63-54369, A (藤沢薬品工業株式会社), 8. 3月. 1988 (08. 03. 88), 全文 & EP, 257897, A & AU, 8776825, A & NO, 8703432, A & FI, 8703509, A & PT, 85531, A & DK, 8704258, A & ZA, 8705790, A & US, 4822805, A & CN, 87105680, A	1~4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	J P, 62-256831, A (日立化成工業株式会社), 30. 4月. 1986 (30. 04. 86), 全文 (ファミリーなし)	1~4, 7 5, 6, 8~10

C欄の続きにも文献が列举されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30. 09. 96

国際調査報告の発送日 1996. 10. 18

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 富永 保
 4C 9159
 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 60-58981, A (武田薬品工業株式会社), 5. 4月. 1985 (05. 04. 85), 全文&EP, 149884, A&AU, 8432433, A &JP, 61-10580, A&US, 4612321, A & CA, 1255663, A	1~4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	J P, 59-139379, A (吉富製薬株式会社), 10. 8月. 1984 (10. 08. 84), 全文 (ファミリーなし)	1~4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	J P, 58-219162, A (武田薬品工業株式会社), 20. 12. 1983 (20. 12. 83), 全文&EP, 98690, A&PT, 76865, A & JP, 59-101465, A&NO, 8302137, A&IL, 68957, A & &FI, 8302113, A&DK, 8302657, A & ZA, 8304094, A&AU, 8315483, A&US, 4518602, A & &ES, 8503330, A&CA, 1196642, A & SU, 1266470, AUS, 4727078, A&US, 4760068, A & CA, 1246077, A	1~3, 7, 9 4~6, 8, 10
X A	J P, 59-157044, A (バspf・アクチエンゲゼルシャフト), 6. 9月. 1984 (06. 09. 84), 全文&DE, 3305804, A & EP, 122388, A	1, 5, 6, 9 2~4, 7, 8, 10
X A	Khim.-Farm. Zh. 12(7), (1978), p. 71-7, Oleinik, A. F. et al., "Synthesis and anti- leishmaniasis activity of arylfurylquinoxalines"	1~4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	Chemical Abstract, 88(23), (1978), p. 513, 要約番号169217d参照, Szucs Ladislav et al., "Derivatives of .alpha.- and .beta.- unsaturated ketones derived from acetylpyridine. VIII. Spectral properties of some pyridine analogs of 1,3,5- -triphenyl-2-pyrazoline" & Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae, 30, (1977), p. 127-46	1~4, 7 5, 6, 8~10
X A	Chemical Abstract, 74(21), (1971), p. 125, 要約番号108600n参照, P. N. et al. , "p-Aminosalicylic acid derivatives as possible tubercle" Indian J. Chem. 8(11), (1970), p. 964-8	1~4, 7, 9 5, 6, 8, 10
X A	Heterocycles, 35(2), (1993), p. 975-95, Harry H. Wasserman et al., "Synthesis and characterization of pyrrolinonecarboxylates formed by reaction of vivinal tricarboxyl derivatives with aldehyde schiff bases"	1, 5, 6 2~4, 7~10
X A	J. Med. Chem. 11(2), (1968), p. 295-300, G. J. Atwell et al., "Potential antitumor agents"	1~4, 7, 9, 10 5, 6, 8
P, X P, A	J. Org. Chem. 60(25), (1995), p. 8231-5, Harry H. Wasserman et al., "Selective oxidation of phosphorus ylides by dimethyldioxirane. Application to the formation of vicinal tricarboxyls"	1, 5, 6 2~4, 7~10

THIS PAGE BLANK (USPTO)